

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE BRILL-SYMMERS

(A propos d'une forme hypersplénique observée chez l'enfant)

Travail de la Clinique Médicale Infantile

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 12 Juillet 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GIRARD Lucien

Né le 25 Décembre 1926, à Lyon.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

1955

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MALADIE DE BRILL-SYMMERS

(A PROPOS D'UNE FORME HYPERSPLÉNIQUE
OBSERVÉE CHEZ L'ENFANT)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE BRILL-SYMMERS

(A propos d'une forme hypersplénique observée chez l'enfant)

Travail de la Clinique Médicale Infantile

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 12 Juillet 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GIRARD Lucien

Né le 25 Décembre 1926, à Lyon.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
J PATISSIER

—
1955

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. J. LÉPINE
Doyen	M. H. HERMANN
Assesseur	M. J. GATÉ

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL.
LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LÉRICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER

Professeurs

Clinique médicale A.....	FROMENT
Clinique médicale B.....	P. KAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique Ophtalmologique.....	BONNET
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphie.....	GATÉ
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SÉDALLIAN
Clinique chirurgicale orthopédique et infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1 ^{er} Age.....	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MAYOUX
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie Pathologique.....	J. F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVKAT
Hygiène.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie.....	NÉTIEN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Chimie analytique Pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVEON
Médecine Légale et Déontologie.....	ROCHE

Professeurs titulaires sans chaire

Obstétrique	BANSSILLON	-	Physique biologique	BERGER
-------------------	------------	---	--------------------------	--------

Maîtres de conférences — Agrégés

Parasitologie	ROMAN	Biochimie médicale	CREYSSEL R.
Parasitologie	COUDERT	Bactériologie	BERTOYE A.
Physiologie	CIER	Histologie	X...
Physiologie	CHATONNET		

Agrégés en exercice

Pathologie médicale	BRUN	Orthopédie	MARION J.
Pathologie médicale	GIRARD M.	Obstétrique	BROCHIER
Pathologie médicale	GIRARD P.	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale	JEUNE	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale	VACHON	Anatomie	LATARJET
Pathologie médicale	GALY	Anatomie pathologique.....	GUICHARD A.
Pathologie médicale	GONIN	Ophtalmologie	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale.....	BERARD	Dermato-syphiligraphie.....	THIERS
Pathologie chirurgicale.....	DESJACQUES	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	TRILLAT A.	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Pathologie chirurgicale.....	LABRY	Oto-Rhino-Laryngologie.....	X...
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY	Médecine légale et médecine du travail.....	X...
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT		
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET		

Chargés des Fonctions de Maître de conférences — Agrégés

Hygiène	BÉNAZET	Pharmacie et Pharmacol.	CIER A.
Histologie	DUMONT L.	Chimie organique et toxicologie	PERROT L.
Physique biologique	MORET		

Examineurs de la Thèse

M. M. BERNHEIM, *Président* ;
MM. VACHON, JEUNE et A. BERTOYE, *Assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MA FEMME

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MA GRAND-MÈRE

A MON BEAU-PÈRE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BERNHEIM

*Qui nous a accueilli avec tant de
gentillesse dans son service, et qui a
bien voulu aider nos premiers pas
dans le domaine inconnu pour nous
de la Médecine Infantile.*

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VACHON

*Bien que n'ayant pas eu l'honneur
d'être externe dans son service, nous
lui sommes reconnaissant de l'amabi-
lité avec laquelle il a accepté de juger
ce modeste travail.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

*Qu'il trouve ici nos remerciements
pour avoir bien voulu se faire le juge
de notre travail.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BERTOYE

*Nous lui sommes très reconnaissant
d'avoir accepté de faire partie de
notre jury.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR J. MARION
MONSIEUR LE DOCTEUR DESJACQUES
MONSIEUR LE PROFESSEUR CIBERT
MONSIEUR LE DOCTEUR RICARD
MONSIEUR LE DOCTEUR NAUSSAC
MONSIEUR LE PROFESSEUR DELORE

AUX MEMBRES DU SERVICE
DE LA CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE
EN PARTICULIER A SES CHEFS DE CLINIQUE

MESSIEURS LES DOCTEURS
FRANÇOIS, MOURIQUAND, LARBRE

*Dont la gentillesse et l'érudition
nous ont permis de nous familiariser
davantage avec cette branche si vaste
de la Médecine.*

INTRODUCTION

Si la maladie de BRILL-SYMMERS constitue une affection qui n'est pas véritablement une nouveauté, puisqu'elle fut individualisée il y a exactement trente ans, par trois auteurs américains, cependant elle demeura longtemps pour nous une curiosité bibliographique : le premier cas publié en France date seulement de 1943. Et l'on aurait pu penser que cette maladie sévissait avec moins de rareté dans les pays anglo-saxons. En fait il n'en est rien. Il suffit, que quelques articles français et européens viennent répandre sa notion, nous familiariser avec ses aspects histologiques si particuliers, et nous montrer la multiplicité de ses localisations, pour que les observations se multiplient alors assez rapidement en France.

Mais jusqu'ici, les cas se rapportant à des enfants ont été extrêmement limités. C'est à l'occasion d'une forme infantile, qui fut découverte dans le Service de la Clinique Médicale Infantile de Lyon, que nous allons essayer de faire une revue générale des notions actuelles concernant cette affection. Nous essaierons de replacer la maladie de BRILL-SYMMERS dans le cadre des autres lymphopathies malignes, et nous indiquerons les rapports assez étroits qui unissent cette affection avec les tumeurs du système lymphatique, et du système réticulo-endothélial.

Nous montrerons aussi l'extrême difficulté si non l'impossibilité de faire le diagnostic de cette affection par la seule clinique, et la nécessité absolue de s'aider de la biopsie.

Nous terminerons en donnant un aperçu des thérapeutiques classiques, et des nouvelles médications qui sont récemment venues s'adjoindre pour essayer de lutter un peu plus efficacement contre cette affection d'évolution lente certes, mais cependant irrémédiable.

Qu'il nous soit permis de remercier ici Monsieur le Professeur M. BERNHEIM, qui, en mettant à notre disposition cette observation, nous a rendu possible et facilité ce travail, en même temps qu'il nous a guidé et conseillé.

Observation

Andrée D... est une fillette de 12 ans envoyée par la Clinique Chirurgicale Infantile où elle avait été hospitalisée pour un panaris. Ce sont des hémorragies survenues lors de l'incision de ce dernier qui ont motivé son transfert. Elle entre à la Clinique Médicale Infantile, le 19 Septembre 1953.

Cette enfant est née à Dakar, le 2 Juin 1941, de parents bien portants. Un B.W. pratiqué le 12 Octobre 1953 chez le père et la mère, en raison de trois fausses couches, s'est révélé négatif. Trois frères et sœurs sont en bonne santé, par contre, un autre frère de 13 ans est paludéen.

La fillette, elle-même, a contracté le *paludisme* durant un séjour de quatre ans à Bamako. Quinze jours avant son admission à la Clinique Médicale Infantile, elle a présenté un phlegmon du pouce gauche. Le soir de son incision, se produit une hémorragie importante qui va se répéter le lendemain malgré le traitement coagulant qui lui fut appliqué. C'est pourquoi elle est admise en chirurgie puis à la Clinique Médicale Infantile. Déjà en 1952, en vue d'une ablation des végétations, un examen de sang pratiqué dans le service du Professeur CROIZAT, en raison d'épistaxis répétées, avait fait renoncer à l'intervention.

A l'entrée :

Un nouvel examen de sang et un myélogramme pratiqués dans le service du Professeur CROIZAT montrent :

Hémogramme :

G.R. : 2.920.000

G.B. : 8.400

P. N. 43

L. 39

G. L. 15

M. 3

T.S. : 4 minutes

T.C. : 10 minutes — rétraction normale

Plaquettes : 20.000 à 30.000

Prothrombine : 55 %

Fibrinogène : 2 grammes

Fibrinolyse : négative

Temps de QUICK : 28 secondes.

Myélogramme :

Moelle hypogranuleuse

Lympho-monoplasmocytose.

Si l'examen général est négatif (T.A. 12/7), par contre, on note la pâleur de la fillette. Mais surtout ce qui frappe c'est

l'existence d'une *rate grosse et dure* débordant de 3 travers de doigt le rebord costal et que complète une *hépatomégalie* nettement perceptible.

L'examen du cou révèle quelques *ganglions carotidiens*, et surtout, il existe dans la région sus-claviculaire gauche une tuméfaction de la grosseur d'une mandarine et qui, selon la mère de l'enfant, existerait depuis la naissance. On l'interprète a priori comme une masse d'*adénolipomatose*.

Le reste de l'examen n'apporte rien de nouveau. Et devant cette ancienne paludéenne présentant des troubles de la crase sanguine, des hémorragies et une grosse rate, on pense alors volontiers à un syndrome de BANTI, d'autant plus qu'il existe une circulation collatérale thoracique anormalement développée et des signes d'insuffisance fonctionnelle du foie :

Gros : 2

Hanger : + + + +

Mac Lagan : 12,1 + + + +

Cette cirrhose commençante étant interprétée comme secondaire à l'atteinte splénique primitive. Le seul élément qui ne cadre pas bien est la constatation d'une thrombocytopénie.

Le 29 Septembre, on refait un nouvel examen sanguin qui montre :

Plaquettes : 20.000

Prothrombine : 63 %

G.R. : 3.670.000

G.B. : 6.200

P. N. 50

L. 38

G. L. 3

M. 9

par ailleurs BORDET-WASSERMANN, NELSON : négatifs.

La radiographie œsophagienne ne montre pas d'images de varices œsophagiennes.

Une semaine plus tard on notait : « l'enfant se présente avec une très grosse rate et un foie modérément hypertrophié. On trouve des signes biologiques d'insuffisance hépatique. D'autre part, il existe un syndrome hémorragique : épistaxis répétés, tendance au saignement et anomalies sanguines. Qu'il s'agisse d'un syndrome de BANTI ou d'une atteinte hépatique primitive, les hémorragies sont secondaires à un trouble de la crase sanguine et non à l'hypertension portale. La chose est d'importance car l'indication de splénectomie simple doit être posée ».

Cependant avant de confier l'enfant aux mains des chirurgiens, de nouveaux examens sont pratiqués le 12 Octobre.

a) *Lame de sang :*

A côté d'une population de forme et d'hémoglobinisation normale parmi les globules rouges, il existe une microcytose relativement importante et même une discrète microsphérocytose. Par ailleurs, nombreux macrocytes qui sont certainement les témoins d'une réticulocytose intense (le diamètre moyen = 6,9 μ donc très légèrement diminué).

b) *Erythrocytométrie*, le 13 Octobre :

G.R. : 4.150.000

Hémoglobine : 11,9 g.

V.G. : 1

Diamètre moyen : 6.9

Hématocrite : 32 %
 Volume moyen : 78,3 μ
 H.G. corpuscul. moy. : 29 γ
 Conc. hémogl. corpus. moy. : 36 %
 Epaisseur moyenne : 3,2 μ

c) *Myélogramme*, le 9 Octobre :

Promyélo. N.	1	} 40 %
Myélo. N.	13	
Méta. N.	17	
Poly. N.	9	
Erythro. poly.	5	} 11 %
Erythro. ortho.	6	
Lymphoblastes	1	} 49 %
Lymphocytes	23	
Monocytes	19	
Cel. réticulaires	2	
Plasmocytes	4	

Moelle : moyennement riche. Série granuleuse normale. Série érythroblastique peu représentée, pas de formes jeunes.

Surtout lympho-monocytose et plasmocytose qui doivent être interprétées certainement comme un signe de dépression médullaire. Le peu d'ampleur de la série rouge le confirme. Quant à la série mégacaryocytaire, elle aussi est peu représentée, mais en fin de lame on arrive à trouver quelques-uns de ces éléments, présentant souvent des vacuoles intra-cytoplasmiques et surtout un asynchronisme nucléo-plasmatique ; les noyaux paraissent en général vieux et en voie de dégénérescence. Ils sont souvent trouvés nus. Jamais de formation de plaquettes visibles et pourtant celles-ci sont rencontrées normalement sur l'étalement. Plusieurs mégacaryocytes sont trouvés.

d) *Recherche des facteurs hémolitiques* :

A. *Globulaires* :

Résistance

osmotique	H.I. = 4,6	H.T. = 3,00
mécanique	normale	
acide	légèrement diminuée	

B. *Sériques* :

1. *Agglutinines* :

Agglutination spontanée sur lame			
Agglutinines complètes — recherchées en sérum physiologique			
à froid	auto-agglutin.	}	0
	iso-agglutin.		
à chaud	auto-agglutin.	}	0
	iso-agglutin.		
Agglutinines albumineux	incomplètes — recherchées en milieu		
à froid	auto-agglutin.	}	0
	iso-agglutin.		
à chaud	auto-agglutin.	}	0
	iso-agglutin.		
Test de COOMBS			
direct : 0			
indirect : 0			

2. Hémolysines :

Agglutination des hématies trypsinisées : 0

Hémolysines chaudes : non pratiquées

Hémolysines diphasiques (test de DONATH-LANDSTEINER) :
négatif

C. Tests hépatiques :

Gros : 1,4

Mac Lagan : 10,3

Hanger : + + + +

Hymans Van den Bergh direct : 0
 total : 1.3.

La malade passe alors en chirurgie dans le service du Professeur SANY. L'intervention est pratiquée le 29 Octobre 1953 (Docteurs P. MARION et A. MICHEL).

- Pas de circulation collatérale développée.
- Pas d'hypertension portale (tension portale 11 cm. d'eau).
- Foie d'aspect normal macroscopiquement.
- Grosse rate (300 grammes) d'aspect normal.
- Pas de portographie.
- Splénectomie sans anastomose porto-cave.

Histologie pathologique.

Rate :

Au faible grossissement, cette rate montre une discrète hypertrophie des corpuscules de Malpighi sans que le reste de la pulpe blanche soit particulièrement augmenté d'importance. Ce qui est surtout remarquable, c'est, au niveau de chaque corpuscule, la présence et la taille importante du centre clair. Celui-ci est serti par une très mince couronne lymphocytaire plus foncée. Certains de ces centres clairs sont surtout occupés par des cellules réticulaires qui semblent repousser vers la périphérie les lymphoblastes. D'autres, au contraire, sont occupés surtout par ces dernières cellules qui présentent de fréquentes mitoses.

Les artérioles sont toujours excentrées par rapport aux corpuscules, avec une adventice relativement épaisse. Les sinus sont dilatés dans leur ensemble.

Les cordons de Billoth sont souvent « gorgés » de sang. Les cellules réticulaires, par endroit, sont augmentées en nombre, mais dans l'ensemble il n'existe pas de réaction réticulaire nette.

Pas d'augmentation de la macrophagie, en particulier, pas d'érythrophagie importante.

Infiltration lymphocytaire diffuse et marquée de tout le parenchyme splénique.

L'aspect des corpuscules de Malpighi évoque très nettement le lymphome giganto-folliculaire.

La coloration à l'argent montre que le système de fibres de réticuline qui entoure les corpuscules est très délicat, mais régulier.

Biopsie hépatique :

On constate une sclérose extrêmement discrète infiltrant tout le lobule.

Les espaces de Kiernan présentent surtout une petite augmentation des histiocytes et des fibrocytes. Les cellules de Küppfer sont nombreuses.

De nombreux examens furent pratiqués après l'intervention. Dès le lendemain la lame de sang montrait que le nombre des plaquettes s'était nettement relevé.

Erythrocytométrie, 6 Novembre, soit 8 jours après l'opération :

G.R. : 4.770.000
 Hémoglobine : 94 %
 Hg. 15,04 g.
 V.G. : 1
 Hématocrite : 37 %
 Conc. corpus. hémog. moyenne : 40 %
 V. m. : 78,3 μ
 Fer sérique : 56 gammas.

Numération globulaire, 25 Novembre :

G.R. : 3.840.000
 G.B. : 4.800
 Polynucléaires 28
 Lymphocytes 40
 M. M. 5 } 72 %
 M. 27 }
 Hémoglobine : 75 %
 V. G. : 0,97
 Plaquettes : 115.200

Erythrocytométrie, 27 Novembre :

G.R. : 3.600.000
 Hg : 74 % en gramme 11,84
 V. G. : 1
 Hématocrite : 35 %
 Volume moyen : 97,3 μ
 Concentr. corps. hém. moyenne : 33 %

Tests hépatiques :

Próthrombine : 95 %
 Gros : 1,9
 Mac Lagan : 12,1 + + + +
 Hanger : + +
 Hymans Van den Bergh direct : 0
 total : 0,5

Myélogramme, 27 Novembre :

Hémocytoblastes	1	:	1 %
Promyélocytes N.	2	}	65 %
Myélocytes N.	12		
Métamyélocytes N.	23		
Polynucl.	25		
Myélocytes éos.	1		
Métamyélocytes éos.	1	}	18 %
Polynucléaires éos.	1		
Erythro. baso.	3		
Erythro. poly.	12	}	16 %
Erythro. ortho.	3		
Plasmocytes	1	}	16 %
Lymphocytes	13		
Monocytes	2		

Moelle riche, série granuleuse très bien représentée (65 %), nombreuses formes jeunes myélocytaires. Série rouge normalement représentée (18 %).

Ce qui frappe surtout dans cette moelle, 27 jours après la splénectomie, c'est la disparition de la lymphomonoplasmocytose interprétée dans le premier étalement avant l'intervention comme un signe d'hypoplasie médullaire.

15 Mars 1954.

L'enfant est revue après trois mois de convalescence à St-Fortunat où elle a pris 3 kilogs et grandi de 4 centimètres.

Elle va bien, le foie n'est pas perçu, mais on est surpris de constater que la masse adénolipomateuse du creux sus-claviculaire gauche a indiscutablement augmenté de volume. Son ablation chirurgicale est alors envisagée.

Un nouvel examen de sang donne les chiffres suivants :

Numération globulaire :

G.R. :	3.910.000	
G.B. :	6.400	
P. N.	20	
L.	49	
M. M.	10	
M.	21	

Hémoglobine : 76 %
V. G. : 0,97
Plaquettes : 66.986
Prothrombine : 70 %
Bilirubine directe : 0
Bilirubine totale : 0,6
Gros : 1,7
Mac Lagan : 12 U. ++
Hanger : +++

Myélogramme :

Myéloblastes	2	
Promyélocytes N.	6	
Myélocytes N.	8	50 %
Métamyélocytes N.	6	
Polynucléaires N.	24	
Myélocytes éos.	3	
Métamyélocytes éos	1	
Proérythro.	3	33 %
Erythro. baso.	1	
Erythro. poly.	20	
Erythro. ortho.	9	
Lymphoblastes	1	1 %
Lymphocytes	14	14 %
Plasmocytes	2	2 %

Mégacaryocytes nombreux.

Plaquettes d'aspect normal.

La moelle est très riche, la plasmocytose importante (beaucoup plus que ne le montre la numération). Mégacaryocytes nombreux, les plaquettes sont bien fournies.

25 Mai 1954.

Ponction ganglionnaire au niveau de la masse adénolipomateuse du creux sus-claviculaire.

On est frappé à l'examen par l'*hyperplasie lymphoïde considérable*, mais surtout par l'*atypie des lymphoblastes*, par ailleurs très augmentés de nombre avec de nombreuses formes paralymphoblastiques à rapport nucléo-plasmique élevé. Les mitoses sont nombreuses et fréquemment atypiques. En certains points ces atypies feraient affirmer le *lymphosarcome*.

10 Juin 1954.

On hospitalise à nouveau l'enfant en raison des résultats de cette ponction ganglionnaire. Un nouvel examen clinique montre que la masse importante de la région sus-claviculaire est formée de petites nodosités ganglionnaires paraissant noyées dans un tissu lipomateux. De plus cette masse a notablement augmenté de volume depuis le premier séjour en septembre 1953. D'après l'enfant, elle existait déjà à l'âge de 4 ans, or la fillette a 13 ans actuellement.

On pratique un autre examen de sang qui donne :

Numération :

G.R. :	3.860.000	
G.B. :	6.300	
P. N.		18
L.		71
M. M.		8
M.		3
H. G. :	10,15 g.	
V. G. :	0,33	
Plaquettes :	107.730	
Prothrombine :	72 %	
T.S. :	2'30	
T.C. :	2'	

Tests hépatiques :

Gros :	1,8
Mac Lagan :	0,5 U. ++
Hanger :	++++

26 Juin 1954.

On pratique une *biopsie ganglionnaire*.

Au faible grossissement : on est frappé par l'augmentation considérable du nombre des follicules lymphoïdes qui occupent absolument tout le ganglion et surtout par leur hypertrophie importante. Celle-ci porte avant tout sur les centres clairs qui occupent pratiquement tout le follicule, seule une très mince sertissure lymphocytaire entoure ces centres germinatifs, soulignant d'un discret liseré foncé la périphérie de chaque follicule. Il existe très fréquemment des solutions de continuité sous forme de fentes isolant très incomplètement le follicule du reste du parenchyme.

Au fort grossissement : Les centres clairs se montrent formés surtout de lymphoblastes, très fréquemment en mitose. Les cellules réticulaires ne sont pas augmentées en nombre, au contraire. On trouve très rarement des « shadow-cells » qui paraissent être des cellules réticulaires en dégénérescence ou des macrophages. Ces éléments restent bien au deuxième plan par rapport à l'intense prolifération lymphoblastique. Entre les follicules, le tissu est occupé par un très grand nombre de plasmocytes, le contingent réticulaire restant modeste, caché par des lymphocytes, et quelques rares lymphoblastes.

La vascularisation, quel que soit le point observé, n'offre rien de particulier en ce qui concerne sa structure, si ce n'est une hypertrophie des parois endothéliales au niveau des capillaires des centres clairs.

L'aspect histologique de ce ganglion est celui d'un *lymphome giganto-folliculaire*.

Par la suite, l'enfant fut envoyée en convalescence à la fondation Rouyer-Warnier. Elle y présenta en novembre 1954 des poussées de température qui nécessitèrent son hospitalisation à Giens à l'Hôpital Renée-Sabran.

Un mois plus tard sont apparus des signes méningés. Il s'agissait d'une méningite aiguë à bacilles de Pfeiffer qui a guéri par le traitement antibiotique (Docteur IMBERT).

L'enfant doit être renvoyée ces jours-ci dans le service de la Clinique Médicale Infantile. Cependant il faut signaler que depuis son départ on n'a remarqué ni évolution de la tuméfaction adéno-lipomateuse cervicale, ni apparition d'aucune autre adénopathie, ni hémorragie.

Historique

L'histoire du lymphome giganto-folliculaire commence officiellement en 1925 par la publication de trois auteurs américains : N.-E. BRILL, G. BAEHR, et N. ROSENTHAL. Cependant, bien avant eux, on peut retrouver rétrospectivement les traces de cette affection dans de nombreuses observations rapportées dans la littérature médicale.

— La première observation semble dater de 1899 : sur un ganglion inguinal, E.-R. LE COUNT découvre un amas de follicules lymphocytaires à centres clairs, qu'il étiquette « lymphome bénin ».

— BECKER en 1901, avait classé dans le groupe des pseudo-leucémies, un tableau spléno-adénomégalique avec lymphocytose sanguine sans éléments anormaux mais avec des signes d'hyperplasie ganglionnaire.

— Cette hyperplasie folliculaire est retrouvée en 1912 par J. EWING sur un ganglion isolé. Cette même année deux auteurs français C. FOIX et A. ROMMOELE signalent une variété particulière de sarcome primitif de la rate à point de départ malpighien.

— BANTI en 1914 publie un cas de splénomégalie avec hyperplasie folliculaire.

— Enfin en 1921 JOSSELIN DE JONG en Hollande, attire l'attention sur 3 cas de splénomégalie avec augmentation et hyperplasie des corpuscules de Malpighi, pour lesquels il emploie le terme de « lymphadénome splénique ».

Si les cas rapportés par tous ces auteurs comprenaient certainement un bon nombre de lymphomes giganto-folliculaires, c'est malgré tout aux trois auteurs américains du Mont Sinai's Hospital, que revient le mérite d'avoir individualisé une affection spléno-ganglionnaire, caractérisée essentiellement par l'hypertrophie géante et le nombre élevé des follicules lymphoïdes. BRILL, BAEHR et ROSENTHAL lui

donnent le nom « d'hyperplasie généralisée à follicules géants des ganglions et de la rate ».

La description clinique qu'ils en donnent est assez complète, et déjà ils notent l'extrême sensibilité de la splénomégalie et des adénomégalies à l'action des rayons X. Aucune étiologie n'avait été retrouvée, mais devant la longueur de l'évolution et, la conservation de l'état général, les auteurs avaient admis la bénignité de l'affection. Cependant deux ans plus tard, deux des auteurs BAEHR et ROSENTHAL en 1927, modifiant leur idée première, soulignent l'aspect évolutif de cette affection et proposent comme appellation le terme d' « hyperplasie folliculaire lymphoïde maligne ».

— Puis en 1930, ces mêmes auteurs, en se basant sur l'évolution mortelle, font de cette affection une variété de lymphosarcome à durée anormalement longue, et la baptisent désormais : « lymphoblastome folliculaire ».

— Au contraire un peu plus tard, JOAN ROSS, et ROBB SMITH en Angleterre, nient la nature tumorale de l'affection, et en font : « une réticulose folliculaire ».

— Cette opinion est à son tour combattue par J.-W. MAC NEE en 1934, qui, en raison de l'aspect histologique et des métastases cliniques, considère qu'il s'agit bien d'un sarcome.

— Devant l'abondance des dénominations de l'affection, CRAVER propose en 1934 de la désigner par le nom de « Maladie de Brill-Symmers ». En fait, elle aurait pu aussi bien s'intituler « Maladie de Brill-Baehr-Rosenthal-Symmers », ainsi que l'avait suggéré SYMMERS.

— Depuis les travaux initiaux, la connaissance de cette nouvelle maladie s'est répandue, et les observations se sont alors multipliées aux Etats-Unis et aussi en Europe.

— SYMMERS présente dès 1927, trois cas d'hyperplasie, auxquels il attribue une origine toxi-inflammatoire. En 1938, il publie vingt-cinq nouveaux cas, avec ou sans splénomégalie ; sept d'entre eux ont évolué en sarcome polymorphe. Il est ainsi le premier auteur à souligner de façon précise cette évolution bien particulière de la maladie. Il expose en outre la possibilité d'association histologique de l'hyperplasie folliculaire avec des lésions de type hodgkinien, et montre quelques cas, dont le tableau hématologique terminal rappelle celui d'une leucose lymphoïde. En 1942, il publie six nouveaux cas ; en 1946, il s'attache aux effets de la radiothérapie, et enfin en 1948, il expose une étude détaillée de l'affection dans le cadre des autres lymphopathies connues.

— Mais auparavant VAN HERCK avait en 1938 publié le premier cas de localisation à l'amygdale. RUGGERI avait mon-

tré la possibilité de localisation appendiculaire et J.-F. NOVAK celle naso-pharyngée.

— En 1939, notons un cas de localisation à l'intestin grêle, publié par le Massachusset's Hospital.

— C'est en 1940, que A.-H. BAGGENSTOSS et F.-J. HECK essaient, d'après des critères histologiques, de différencier la simple hyperplasie inflammatoire et la maladie de Brill-Symmers.

— En 1941, sur un ensemble de 507 lymphomes malins, E. A. GALL, H. R. MORRISON et A. T. SCOTT trouvent 63 cas de lymphomes giganto-folliculaires.

— La même année, c'est sur l'importance et la fréquence des lésions cutanées que F. C. COMBES et S. N. BLUEFARD attirent l'attention.

— En 1942, paraît la plus importante statistique due à E. A. GALL et T. B. MALLORY, sur 42 cas dans un ensemble de 618 lymphomes malins.

— Il faut attendre 1943 pour trouver le premier cas français publié par P. CHEVALLIER et R. UMDENSTOCK, dans lequel les adénopathies surviennent à la suite d'un traitement par les sels d'or chez un malade atteint de polyarthrite subaiguë. Mais cette observation est assez incomplète quant aux investigations de laboratoire.

— En 1945, C. BRUCK rapportant 14 cas nouveaux, signale un exemple de régression spontanée cependant que M. MORALES et C. DIAS JIMENEZ apportent le premier cas espagnol.

En 1946, J.-F. COHEN et V. W. BERGSTROM distinguent deux stades évolutifs l'un réversible d'hyperplasie, l'autre irréversible et tumoral.

— En 1947 deux auteurs l'un espagnol, et l'autre belge, soulignent l'intérêt de la ponction ganglionnaire pour suivre l'évolution de l'affection.

En 1949 DUPERRAT enrichit la participation française en apportant 4 nouveaux cas.

— L'année suivante l'accent est mis sur le rôle de l'hypersplénisme par M. BERMAN et A. KLEIN d'une part, et T.-S. EVANS et C.-A. DOAN d'autre part, qui observent en outre l'apparition d'un syndrome hémolytique. La même année 9 nouveaux cas sont publiés par les médecins du Royal Victoria Hospital de Montréal.

— En 1951, W.-R. FRAZIER signale un cas chez une femme enceinte, sans aggravation ni rechute.

— En 1952, LOFGREN et LUNDBACH, expérimentant sur l'animal, n'arrivent pas dans leurs recherches pour essayer d'isoler un virus.

— L'année 1953 est fertile en travaux français : ceux de ABEL, MICHON, HEUILLY sur un cas avec asystolie transitoire, isolé à Nancy, et surtout P. CHEVALLIER, J. BERNARD, G. BILSKY-PASQUIER et D. CHRISTOL apportent la plus importante statistique française avec l'étude de douze cas qui sont rapportés dans la thèse de Mlle S. SARRUT.

— Il faut signaler en outre plusieurs thèses : celle de R. JOUVELET (Paris 1950), J.-P. VETTE (La Haye 1950), G. GALL (Bordeaux 1953), J. NOEL (Lyon 1954), et enfin deux autres thèses parisiennes, celle de Madame FROMENT-DUPRE (Paris 1950) inspirée par J. BOUSSER, qui est un travail d'ensemble assez complet sur la question, et celle, déjà citée de Mlle S. SARRUT (Paris 1954), qui comporte entre autre une bibliographie extrêmement étendue.

Il semble que la maladie de BRILL-SYMMERS soit devenue une question à l'ordre du jour si l'on en croit la quantité de publications qui ont paru depuis un an environ. Citons : NATHAN et ROSENTHAL (New-York 1954) qui étudient à nouveau le rapport entre les lymphomes et les leucémies. Les articles de BOUSSER, MALLARME, CHRISTOL qui font une revue d'ensemble de la question, ceux de BERNARD, et de P. DE GRASIAISKY, et A. PARAF, le premier dans la Collection Médico-Chirurgicale, les deux autres dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale, décrivent cette maladie jusqu'alors un peu négligée par les grands traités de médecine.

De tous les pays arrivent des publications signalant de nouveaux cas : d'Italie avec G. TORI, BERTHOGLI et LEONARDELLI (à propos d'une localisation amygdalienne), P. GERMINI et F. DOTTA, V. BARBERA et A. TALLARIGO ; d'Allemagne avec A. NOVER et A. GOEBEL ; de Suisse avec J. H. MULLER ; de Belgique avec DE VOOS ; des U.S.A. avec A. ROSENBERG et S. M. BLUEFARD, T. S. EVANS et C. A. DOAN qui apportent 16 nouveaux cas ; de Hongrie avec B. KORPASSY, J. ORMOS, SARKADI ; d'Afrique du Sud avec J. F. MURRAY et A. L. AGRANAT ; d'Argentine enfin avec A. C. MAGGI et E. MARGULIS.

Devant tous ces nouveaux articles, il est permis de penser que l'affection n'est peut-être pas aussi rare qu'on veut bien le dire et l'on a l'impression que les cas vont aller en augmentant de fréquence, maintenant que l'on pense à rechercher cette maladie devant toute tumeur primitive.

Si maintenant nous envisageons le côté biochimique de la maladie, nous trouvons beaucoup moins d'articles.

— F. MOSCHCOWITZ faisant, en 1945, l'étude biologique de l'affection, n'avait trouvé aucune modification caractéristique.

— Par contre trois ans plus tard P. H. ROSSIER et O. SPULHER par la méthode de l'électrophorèse constate quelques modifications des protéines sériques.

— L'étude biologique est reprise en 1952 par R. BOUCHER, J. STERNBERG et L. TREMPÉ, en 1954 par M. WINTROBE, G. E. CARTWRIGHT, FESSAS, A. HAUT et S. J. ALTMAN.

Quant au chapitre thérapeutique, il fut ouvert dès le premier article de BRILL, BAEHR et ROSENTHAL, qui signalait déjà l'action spectaculaire des rayons X. Il s'est enrichi en 1948 par les travaux de S. RUBENFELD et E. M. UHLMAN sur la codification de la radiothérapie.

Mais depuis 1950 les articles se multiplient, et ce chapitre semble être celui qui accapare peu à peu tous les efforts, maintenant que l'on connaît mieux les aspects cliniques et anatomiques de la maladie. Tour à tour vont être essayés un grand nombre de médicaments nouveaux qui auront chacun leur heure de célébrité. N. W. DREY et F. B. QUEEN entament la lutte avec la pénicilline qu'ils utilisent en 1945 ; ils sont suivis quelques années plus tard par H. J. RINNE qui essaie l'auréomycine sans plus de succès d'ailleurs.

Puis c'est le tour de la moutarde à l'azote avec L. K. ALPERT et de l'uréthane avec J. H. MULLER, d'entrer en lice. Ensuite viennent la désoxycorticostérone et le phosphore radio-actif qui sont essayés par FRADA et R. TORNUST. PEARSON, ELIEL, STICKNEY, HECK et WATKINS, font en 1950 aux Etats-Unis, l'exposé de leurs résultats avec l'A.C.T.H. et la cortisone. Ces deux hormones sont essayées à leur tour en France par G. MARCHAL, G. DUCHAMEL, THOMAS et CAMUS. Plus récemment, des auteurs s'attachent à rechercher la valeur thérapeutique de nombreux corps chimiques en particulier : la tri-éthylène-mélatamine (KARNOFSKY et BURCHENAL aux U.S.A. ; HOEHNE et HEINEM, R. RIEGEL et K. KRUCKMEYER en Allemagne ; ZIMMERMAN en Suisse). Enfin, c'est l'actinomycine C. qui est essayé en particulier en France par A. RAYNA, M. PESTEL, R. THIELEN.

On voit donc que les publications concernant la maladie de BRILL-SYMMERS ne manquent pas, et il est peu de pays qui ne lui ait consacré au moins un article. L'augmentation importante des cas rapportés ces derniers temps est à attribuer beaucoup, semble-t-il, à une meilleure connaissance de l'affection, qu'à une recrudescence de cette dernière.

Étiologie

L'étude de la fréquence de la maladie de BRILL-SYMMERS permet de constater que les premiers cas rapportés sont dûs principalement aux auteurs américains. Mais après la seconde guerre mondiale de nombreux articles européens ont contribué à répandre sur le continent la notion de lymphome giganto-folliculaire, de ses caractères cliniques et surtout histologiques. Etant mieux connue la maladie fut alors recherchée plus fréquemment par la biopsie ganglionnaire et splénique dans les syndromes de lymphadénie. Ce qui explique que les cas rapportés se soient multipliés ces dernières années, surtout depuis 1950 et nous avons retrouvé des observations récentes d'un peu tous les pays, aussi bien des U.S.A. (16 nouveaux cas publiés par EVANS et DOAN), de Suisse, d'Allemagne, d'Italie que de Hongrie, de Roumanie ou d'Argentine.

Dans sa thèse, Mlle S. SARRUT en 1954 avait dénombré environ 400 cas dans la littérature médicale mondiale. Nos recherches bibliographiques nous permettent d'ajouter 47 nouveaux cas presque tous publiés entre 1954 et 1955, ce qui, en tenant compte des omissions, donne un total qui avoisine le chiffre de 450.

En recherchant dans ce total le nombre de cas français, on constate qu'avant 1952, il n'existait pas 10 observations de BRILL-SYMMERS publiées en France. La première étant celle de CHEVALLIER et UMDENSTOCK en 1943 et qui était d'ailleurs très incomplète. Depuis 1952, ce chiffre s'est notablement augmenté. Il faut signaler en particulier les 12 observations de R. CHEVALLIER — J. BERNARD — G. BILSKI — PASQUIER et D. CHRISTOL qui datent de 1953 et sont reprises dans la thèse de S. SARRUT. Actuellement nous avons trouvé 35 cas français qui se dénombrent de la façon suivante :

- 1 cas de CHEVALLIER et UMDENSTOCK.
- 5 cas de DUPERRAT.

- 12 cas de CHEVALLIER et ses collaborateurs.
- 3 cas de BOUSSER et FROMENT-DUPRÉ.
- 1 cas de BERNARD.
- 1 cas de DESGREZ.
- 2 cas de MARCHAL et DUHAMEL.
- 2 cas rapportés dans la thèse de NOEL.
- 1 cas d'AUBERTIN — GEYER — MARTIN-DUPONT.
- 1 cas de RAVINA — PESTEL et THIELEN.
- 1 cas de ABEL — MICHON.
- 1 cas de LACHAPPELLE et BIRABEN.
- 1 cas de BOUCHER et STERNBERG.
- 1 cas de GALL.
- 1 cas de OLMER.
- 1 cas de JOUVELET.

Il faut rajouter à cette liste, un cas belge rapporté par DESAIVE et ses collaborateurs et celui que nous rapportons dans ce travail.

Malgré ce total on peut considérer que cette affection est d'une relative rareté et selon BERNARD, elle ne forme que 2 à 7 % de l'ensemble des adénopathies malignes.

GALL et MALORY en faisant le pourcentage des différents types de lymphomes malins trouvent dans un rapport sur 618 cas, les chiffres suivants :

Maladie de HODGKIN	229
Réticulosarcomes	127
Lymphocytosarcomes	135
Lymphoblastosarcomes	85
Maladie de BRILL-SYMMERS	42 soit : 6,8 % du total.

HELLWIG dans un autre travail trouve des chiffres légèrement différents : 4,4 % de maladie de Brill-Symmers sur l'ensemble des lymphomes malins. Mais les uns comme les autres s'accordent à trouver une proportion de maladie de Hodgkin 5 à 6 fois plus forte. On peut donc dire qu'elle constitue la plus rare des lymphopathies malignes.

Si l'on considère les différents pays où l'affection a été signalée, malgré l'absence de cas signalés en Extrême-Orient, on peut dire qu'il n'existe pas de discrimination raciale. Elle atteint avec une égale fréquence les deux sexes, bien que Cocchi trouve une légère prédominance pour le sexe masculin ; fait confirmé par RUBENFELD qui sur 19 malades dénombre 14 hommes pour 5 femmes.

Affection de tous les âges, elle s'observe surtout entre 40 et 50 ans, les cas extrêmes que l'on cite sont ceux d'un enfant de 2 ans et d'un vieillard de plus de 80 ans. Ce maximum à l'âge moyen de la vie est nettement mis en évidence

dans la statistique de COCCIN qui répartit de la façon suivante 120 cas :

Au-dessous de 10 ans :	0,8 %
De 10 à 20 ans :	2 %
De 20 à 30 ans :	12,5 %
De 30 à 40 ans :	21,7 %
De 40 à 50 ans :	26,4 %
De 50 à 60 ans :	19,4 %
Au-delà de 60 ans :	10,8 %

RUBENFELD parmi ses 19 malades trouve :

De 10 à 20 ans :	2 cas
De 20 à 30 ans :	3 cas
De 30 à 40 ans :	4 cas
De 40 à 50 ans :	8 cas
De 50 à 60 ans :	2 cas

C'est à peu près aux mêmes conclusions qu'aboutit la statistique de GALL et MALLORY, puisque pour 42 lymphomes giganto-folliculaires, il trouve 80 % des cas chez des sujets de plus de 40 ans et seulement 3 % avant 20 ans.

On retrouve donc peu de lymphomes giganto-folliculaires chez l'enfant, on peut même dire qu'ils sont exceptionnels ; et à ce titre l'observation que nous rapportons constitue un cas particulièrement intéressant.

Parmi les formes du jeune il faut signaler deux observations de DUPERRAT et KERNEISS. L'une concerne une jeune fille de 18 ans qui présentait depuis quelque temps une adénopathie cervicale bilatérale, et l'autre un jeune garçon dont l'âge n'est pas précisé par les auteurs.

RUBENFELD fournit 2 nouveaux cas : un enfant de 12 ans, un autre dont l'âge n'est pas précisé, et GALL et MALLORY, 2 autres également sans mentionner l'âge.

En ajoutant l'observation que nous rapportons, nous arrivons à un total de 6 enfants (la jeune fille de 18 ans rapportée par DUPERRAT et KERNEISS ne pouvant figurer dans ce nombre).

Entre 15 et 20 ans, la fréquence de l'affection n'est guère plus grande ; et même en ajoutant les cas, en tenant compte non de l'âge du sujet lors du diagnostic de la maladie mais de son âge réel lors du début de l'affection, nous n'avons pas trouvé plus de 4 cas. Au total donc, c'est seulement 10 observations de maladie de Brill-Symmers qui ont été publiées avant l'âge de 20 ans.

Il est intéressant de comparer ces chiffres avec ceux obtenus dans les autres lymphopathies malignes par GALL et

MALLORY. Le pourcentage des sujets de moins de 20 ans est de :

3 %	pour les réticulosarcomes	(sur 106 cas)
20 %	pour les lymphoblastosarcomes	(sur 76 cas)
11 %	pour les lymphocytosarcomes	(sur 118 cas)
22 %	pour la maladie de HODGKIN	(sur 174 cas)

Il apparaît ainsi que le jeune âge est aussi exceptionnel dans la maladie de Brill-Symmers que dans les réticulosarcomes ; par contre, il devient très fréquent dans le Hodgkin et les lymphoblastosarcomes.

La recherche des causes déclenchantes et du mécanisme d'apparition de la maladie de Brill-Symmers, fait aborder un problème très discuté et non encore résolu.

Elle partage avec les autres lymphopathies malignes le mystère de son étiologie et de sa pathogénie. On ne connaît pas de cas familiaux et la plupart du temps on ne révèle aucun antécédent particulier chez les malades examinés. Ainsi que la maladie de Hodgkin, elle survient assez souvent chez des sujets sains et vigoureux.

Quant aux infections chroniques que l'on peut retrouver et sur lesquelles a insisté FISCH, elles sont à type de :

Rhinopharyngite.
Sinusite maxillaire ou frontale.
Rhumatisme.

mais il semble bien souvent s'agir d'association fortuite.

Le paludisme est parfois signalé. Un malade de DE JONG était ancien paludéen, de même un malade de FRADA âgé de 61 ans. C'est aussi cette affection que nous retrouvons dans les antécédents de notre petite malade : elle avait contracté le paludisme à Bamako durant les premières années de sa vie. Il est curieux de constater que ces trois malades se sont présentés avec une note splénomégalique dominante sinon exclusive. Les perturbations spléniques causées par le paludisme ont-elles pu faire le lit du lymphome giganto-folliculaire ? Dans l'état actuel de nos connaissances il est impossible de répondre à cette question.

On conçoit que l'incertitude des causes étiopathogéniques soit à l'origine de nombreuses théories, sans que les preuves apportées par les partisans de chacune résolvent ce problème.

A. — PROCESSUS TOXI-INFLAMMATOIRE

Dès 1927, SYMMERS, en présentant trois cas de lymphome giganto-folliculaire, conclut à une hyperplasie bénigne d'origine toxico-inflammatoire. Et en 1938, s'il a révisé sa conception de la bénignité du processus, par contre il maintient son hypothèse pathogénique, de même dans sa publication de 1948.

Et il cite un cas personnel, où les adénopathies ont diminué de volume à plusieurs reprises sous la seule influence du drainage des sinus infectés. Sa conception est partagée par ROSS, SCOTT, ROBB-SMITH, DEELMAN et VETTE, HEINTZELMANN, qui font du lymphome giganto-folliculaire une réaction folliculaire à un agent toxique ou infectieux. FERRATA invoque comme argument la fréquence de la périsplénite.

Cependant FIESCHI pense qu'à côté de l'infection chronique, pourrait intervenir une sensibilisation, voire même une prédisposition influençant l'équilibre des éléments du ganglion.

Certains auteurs vont même plus loin dans cette voie, et COMBES et BLUEFARB ont invoqué une substance provoquant l'apparition de lésions dont la surinfection serait à l'origine de désordres histologiques comparables à ceux du Brill-Symmers.

Lorsqu'une étiologie demeure mystérieuse, on essaie toujours de faire jouer un rôle aux affections antérieures à la maladie en question. Le Brill-Symmers n'a pas échappé à la règle et l'on invoque bon nombre d'états prédisposants. Car la recherche d'éléments infectieux antérieurs s'est montrée très souvent affirmative.

On a en effet pu retrouver une tuberculose à l'origine, une dysenterie amibienne dans un cas de SYMMERS, une syphilis authentique, mis à part le cas de B.-W. positifs par perturbation des éléments protéiques du sérum. On a même signalé une polyarthrite, cas de GRAHAM, d'HEINTZELMAN sans oublier celui de CHEVALIER et UMDENSTOCK où des adénopathies apparaissent à la suite d'un traitement par les sels d'or pour une polyarthrite chronique. C'est une maladie de CHAUFFARD-STILL qui a précédé les adénopathies chez le malade de QUÉROL-ROTES, une vaccination antityphique dans un cas de NOEL. Mais certaines de ces observations manquant de recul, ne sont pas probantes.

En fait, si l'on trouve chez un certain nombre de malades une infection antécédente, un nombre beaucoup plus grand

de sujets ne présentait aucun passé ainsi que nous l'avons signalé plus haut. On ne peut donc rien en déduire d'affirmatif et il semble s'agir le plus souvent de coïncidences.

De même les rares régressions spontanées qui ont été décrites ne peuvent constituer un argument en faveur de cette pathogénie ; d'ailleurs dans la plupart des cas signalés, on manque de preuves histologiques formelles ou de recul suffisant pour admettre cette prétendue régression.

Il faut être en effet, comme nous le verrons plus loin, assez exigeant, quant aux lésions histologiques, car nombre de maladies infectieuses réalisent une hyperplasie folliculaire inflammatoire, dont la différenciation peut être assez délicate ; nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur les critères histologiques permettant de séparer les 2 affections. Or dans certains cas, à la lecture de l'observation on a bien l'impression qu'il s'agissait de ces hyperplasies inflammatoires simples.

Par contre, le rôle des diverses dermatoses chroniques présente un intérêt plus grand, car moins hypothétique et plus fréquemment observé. Il faut envisager ici non les localisations cutanées de la maladie, mais des lésions non spécifiques : eczémas, dermite, mycosis fongoïde, troubles de la pigmentation. Un malade de CHEVALLIER était porteur d'un prurit généralisé rebelle depuis 3 ans lorsqu'apparurent les premiers ganglions. Un autre de RUBENFELD avait depuis quelque temps une dermatite exfoliatrice.

Il faut en rapprocher les exemples de PAUTRIER et WORINGER, concernant des manifestations diverses à type d'eczéma, d'érythrodermie, une en particulier arsenicale, s'accompagnant de lésions ganglionnaires et décrites sous le vocable de « réticulose lipomélanique » à cause de l'abondance des pigments mélaniques. De nombreux cas de dermite d'origine toxique bien souvent professionnelles ont été retrouvés dans les antécédents de sujets présentant une maladie de BRILL-SYMMERS.

B. — ORIGINE ENDOCRINIENNE

L'existence de relations entre le système lymphoïde et certaines hormones ne peut être niée. En effet de nombreuses expériences sont venues montrer en particulier le rôle important de l'hypophyse et peut-être plus encore de la cortico-surrénale dans la croissance du tissu lymphatique. Les expérimentateurs se sont surtout attachés à l'étude des injections d'A.C.T.H., de cortisone et de désoxycorticostérone.

WHITE et DOUGHERTY ont montré que les extraits totaux de cortico-surrénale, et plus encore la seule désoxycortico-stérone ou la cortisone, provoquent chez l'animal une diminution importante du poids du tissu lymphatique, que l'on attribue à une lyse des lymphocytes.

FRADA a prouvé que des effets analogues pouvaient être obtenus par l'A.C.T.H. Mais l'administration prolongée de cette dernière amène de curieuses modifications histologiques dites « en bascule ». On observe alternativement des phénomènes d'hyperplasie et d'hypoplasie du tissu lymphoïde, l'ensemble de ces réactions se groupant en de véritables cycles. Puis comme on l'observe très souvent avec les hormones, au bout d'un certain temps l'animal devient réfractaire aux injections car il s'est formé des anticorps antihormones (CHASE).

Dans cet ordre de faits, on peut considérer que tout « phénomène de stress » : chaleur, froid, jeûne, insuffisance en vitamine B1, agit sur le tissu lymphatique puisqu'il détermine une hyperplasie de la cortico-surrénale.

Les travaux de MURPHY et STURM, LAW et SPEIRS, DOUGHERTY et WHITE mettent en évidence les faits suivants : l'ablation des organes surrénaux rend les rats plus sensibles à la transplantation de la leucémie lymphatique, tandis qu'à l'opposé l'administration d'extraits de ces mêmes glandes leur confère une certaine immunité vis-à-vis de cette affection. D'autre part, la greffe d'une souche de lymphosarcome amène chez l'animal une réduction de poids du tissu lymphatique par rapport aux contrôles, tandis que les glandes surrénales sont au contraire hypertrophiées. L'inverse se produit chez les animaux lorsque la tumeur a tendance à la régression spontanée.

Le développement de la greffe de lymphosarcome est considérablement retardé par l'injection d'A.C.T.H. ou d'extraits cortico-surrénaux.

La surrénalectomie bilatérale chez le rat ou le lapin amène non seulement une augmentation de volume des ganglions, mais aussi de la rate et du thymus. Mais les coupes histologiques montrent que l'hyperplasie porte aussi bien sur le follicule, que sur la pulpe ganglionnaire et splénique, se rapprochant ainsi beaucoup plus de l'hyperplasie inflammatoire que des lésions du BRILL-SYMMERS.

On sait aussi (CHASE et WHITE) que les sujets atteints de maladie d'ADDISON ont un plus grand développement de leur tissu lymphoïde. Il a même été signalé des associations de maladie d'ADDISON avec un lymphome giganto-folliculaire, par DELLA-SANTA, DUCOMMUN et MACH.

Ces faits devaient conduire tout naturellement à l'essai thérapeutique de ces diverses hormones. Les résultats enre-

gistrés sont venus confirmer en grande partie les faits expérimentaux. La désoxycorticostérone dans les mains de FRADA a permis d'obtenir de bons résultats. Et il pense que la D.O.C.A. a une action atrophiante sur le système lymphatique, agissant par une action générale de modulation, mais cet effet n'aurait pas de spécificité étiologique et agirait sur des hyperplasies du tissu lymphatique ayant des tableaux histologiques différents. Ce qui explique l'action favorable qu'il a obtenue avec ce même produit dans un cas de lymphopathie hyperplasique chez une femme porteuse d'une annexite chronique tuberculeuse, et chez un thyroïdien de 40 ans.

Comme nous le verrons au chapitre thérapeutique, pour ces mêmes raisons on a employé l'A.C.T.H. et la cortisone dans le traitement de BRILL-SYMMERS.

C. — PROCESSUS DYSMÉTABOLIQUE

Il fut surtout retenu par les expérimentateurs. En 1930, PENTINELLI, utilisant des protéines, injecta à plusieurs reprises de l'ovalbumine par voie intraveineuse mais sans succès ; il fut plus heureux avec la voie péritonéale qui amena une hypertrophie des ganglions lymphatiques, et une augmentation de volume de la rate de près du double. Avec le jaune d'œuf ou le lait, l'hypertrophie est plus tardive mais souvent énorme. De même KUSCZINSKI obtient une hyperplasie du tissu lymphoïde chez des souris par une nourriture spéciale. Mais dans tous les cas, l'examen des coupes montre que les lésions obtenues ne sont pas exactement superposables à celles du BRILL-SYMMERS. Car si les aspects des ganglions et plus encore ceux de la rate, peuvent rappeler le lymphoblastome, si les follicules sont bien visibles, augmentés en nombre et en taille, si l'on peut trouver des centres clairs très développés, bien souvent il s'y ajoute une hyperplasie de la pulpe, parfois prédominante comprimant les sinus, et l'ensemble ressemble beaucoup plus à une hyperplasie inflammatoire simple.

GULLINO, dans une curieuse expérience, cherche à provoquer une hypertrophie des ganglions drainant l'estomac, chez le chien et le lapin. Pour cela il insère de petites lames de celluloid dans la muqueuse gastrique à l'aide de petites incisions perpendiculaires à la paroi. Quelques mois après, les animaux étant sacrifiés, il constate que l'irritation chronique ainsi obtenue a fait augmenter de volume les ganglions.

A la coupe la structure normale a en partie disparu, remplacée par un développement important des follicules. Cette hyperplasie est polymorphe et associée à une prolifération du système capillaire, et même il aurait obtenu une rupture de la couronne lymphocytaire avec envahissement du parenchyme. Signe qui est considéré par la plupart des auteurs comme ayant une valeur formelle de dégénérescence maligne. Il nie alors que la maladie de Brill-Symmers constitue une entité nosologique nettement définie, et selon lui, les critères histologiques du lymphome giganto-folliculaire ne sont nullement spécifiques, mais peuvent être reproduits par des facteurs agressifs différents, pourvu que l'on se place dans des conditions bien définies.

En fait il paraît bien difficile de se résoudre à ne faire du Brill-Symmers qu'une réaction secondaire à une agression plus ou moins banale.

Que faut-il retenir de tout cela ?

Le rôle des agents infectieux ou toxiques n'est pas du tout certain. Les expérimentations aboutissent à des structures ganglionnaires ou spléniques qui ne sont pas véritablement les lésions du lymphome giganto-folliculaire, et surtout ne partagent pas son évolution. En effet, on n'a jamais pu chez l'animal reproduire véritablement les lésions et l'évolution de la maladie de Brill-Symmers. Par contre l'influence des hormones semble avoir un rôle plus probant, sans que ce dernier soit déterminant, car malgré les succès obtenus par l'hormonothérapie et malgré le manque de recul, cette dernière s'avère incapable d'apporter autre chose qu'une rémission souvent spectaculaire certes, mais passagère. L'absence de véritable traitement prouve bien que le problème n'est pas résolu.

IV

Anatomie pathologique

La maladie de Brill-Symmers se traduit par un tableau clinique banal et retrouvé dans toute lymphopathie, son diagnostic ne repose que sur l'aspect histologique bien particulier. C'est dire tout l'intérêt de cette étude anatomo-pathologique.

ANATOMIE MACROSCOPIQUE

Les organes les plus fréquemment atteints sont les ganglions et la rate ; nous les étudierons séparément dans ce chapitre.

1. Ganglions.

De tous les éléments lymphoïdes ce sont eux qui subissent les plus profonds remaniements. Tous les territoires ganglionnaires superficiels peuvent être atteints : aussi bien auriculaires, occipitaux, carotidiens, sus-claviculaires, épitrochléens, huméraux, mais les ganglions les plus souvent hypertrophiés sont de siège : cervical, axillaire, inguinal et rétro-crural. Parmi les territoires profonds signalons l'atteinte des ganglions mésentériques, rétro-péritonéaux, péri-aortiques, para-rectaux, épigastriques, enfin ceux des différents groupes médiastinaux. L'atteinte peut être uniquement localisée mais assez souvent différents ganglions de la même région sont touchés, tout en restant indépendants les uns des autres ; ce n'est qu'au stade de dégénérescence qu'on peut les voir fusionner et surtout au niveau de l'aîne. Ils ont une taille variable, 2 à 6 cm., une consistance ferme, élastique, crissant un peu sous le couteau. A la coupe on constate

l'intégrité de la capsule, mais à l'œil nu ou à la loupe on est frappé par des grains beaucoup plus clairs que le tissu environnant, presque blancs. On les retrouve sur les coupes après coloration, sous forme de plages claires, isolées, arrondies ou ovalaires, parfois confluentes et à contours plus irréguliers avec des encoches en feuille de trèfle ou en besace. D'une taille de quelques dixièmes de millimètres, ces grains siègent aussi bien dans la médullaire que dans la corticale, où ils font saillie sous la capsule. Ces taches si caractéristiques représentent l'hypertrophie considérable des follicules.

2. Rate.

Son hypertrophie est moins fréquente, 30 à 45 % des cas suivant les auteurs. Sa taille est évidemment susceptible de très grandes variations, de quelques centaines de grammes à plusieurs kilogrammes. Ce sont les très grosses rates qui donnent le plus volontiers des signes d'hypersplénisme.

La capsule est mince à surface lisse, elle s'épaissira à la phase terminale. Dès la coupe, comme pour les ganglions on est frappé par ces petits grains que l'on retrouve ici truffant le parenchyme splénique. Mais ils se distinguent par plusieurs caractères. Tout d'abord leur coloration qui est plus foncée, blanc-grisâtre et tranche sur l'aspect rougeâtre de la pulpe. C'est aussi leur dimension qui impressionne, 4 à 5 fois plus importante que celle des grains des ganglions, elle atteint 3 à 4 millimètres. Leur nombre et leur volume sont parfois tels qu'ils paraissent confluer. Ces grains ne sont autres que de très gros corpuscules de Malpighi que centre un vaisseau permettant leur identification.

Quant à la pulpe elle ne paraît guère modifiée. Cet aspect du tissu splénique est hautement caractéristique et ne se rencontre dans aucune autre cause de splénomégalie.

3. Autres organes.

Tous les organes contenant du tissu lymphoïde peuvent être atteints, aussi la liste en est longue. Nous ne ferons que citer les plus fréquents :

— *Amygdales.*

— *Appendice* : en général très augmenté de volume, bosselé ; l'hypertrophie des follicules lymphoïdes étrangle plus ou moins la lumière appendiculaire et comprime la

muqueuse et la musculieuse. L'envahissement peut gagner le méso-appendice.

— *Intestin grêle.*

— *Rectum* : DUPERRAT en a rapporté un cas. Les atteintes du tractus digestif s'accompagnent parfois de volumineuses adénopathies mésentériques.

— *Foie* : les follicules qui ont été signalés sont beaucoup moins nettes que ceux des ganglions. Notre cas comportait une sclérose discrète avec nombreux histiocytes dans les espaces de Kiernan.

— *Poumons* : les follicules ne sont qu'ébauchés.

— *Séreuses.*

— *Rein* : A ce niveau, envahissement de la capsule par les follicules, avec infiltration simple non folliculaire du parenchyme.

— *Moelle* : En plus de l'augmentation du nombre des lymphocytes et des monocytes (le cas rapporté avait une importante lymphomonoplasmocytose) on peut trouver des follicules lymphoïdes cause d'erreur dans l'interprétation du myélogramme.

— *Nodules sous-cutanés.*

Ce qui fait l'unité histologique de toutes ces formes, c'est la présence à chaque fois de la même structure où l'on retrouve des follicules géants plus ou moins nettement caractérisés, et visibles à l'œil nu.

ANATOMIE MICROSCOPIQUE

I. Ganglions.

La lésion fondamentale est l'accroissement de la taille et du nombre des follicules devenus gigantesques. Sa constance et sa valeur diagnostique ont frappé les premiers auteurs qui baptisèrent l'affection d'« hyperplasie giganto-folliculaire des ganglions et de la rate ».

a) FAIBLE GROSSISSEMENT.

Aussi bien dans la corticale que dans la médullaire, le ganglion est littéralement bourré de ces follicules. De forme arrondie, ou ovale, ou parfois encochée, ils peuvent atteindre une taille de l'ordre du millimètre. L'hyperplasie porte électivement sur les centres germinatifs qui, de ce fait, repoussent à la périphérie les lymphocytes. Ainsi se trouve

constituée une mince couronne de cellules tassées les unes contre les autres et enserrant le centre clair. Il existe assez souvent des solutions de continuité à l'intérieur de ces anneaux lymphocytaires. Elles se présentent comme des fentes qui isolent très incomplètement le centre clair du reste du parenchyme. Ce sont WINTROBE, GALL et MALLORY qui les premiers ont signalé cette rupture ; elle correspond vraisemblablement à une zone de moindre résistance et mérite d'être retenue. Certains auteurs ont voulu en faire un signe de transformation sarcomateuse.

Entre les follicules il ne reste que très peu de tissu ganglionnaire, lequel s'allonge en d'étroites bandes peuplées de lymphocytes adultes et même par endroit l'expansion folliculaire est telle que ces zones ont disparu du fait de la réunion des couronnes lymphocytaires de deux centres clairs voisins qui s'articulent alors en facette sous l'effet de la pression réciproque.

On ne retrouve plus de trace du réseau de réticuline à l'intérieur du centre clair. Mais il ne faudrait pas croire qu'il a été détruit comme dans certains lymphosarcomes. Les colorations argentiques permettent de le retrouver, tassé à la périphérie du follicule, lui formant en quelque sorte une fine capsule. Mais fait important cette condensation n'est pas une fusion. La vascularisation est assez développée. Notons enfin la valeur fournie par l'absence de certains éléments :

Pas de formation de collagène.

Pas de signes de sclérose.

La capsule peut être refoulée, mais elle n'est pas détruite.

Si nous reprenons le compte-rendu histologique de l'observation que nous rapportons, nous nous apercevons que la plupart des signes importants figurent sur les coupes : en effet « on est frappé par l'augmentation considérable du nombre des follicules lymphoïdes qui occupent absolument tout le ganglion et surtout par leur importante hypertrophie.

Celle-ci porte avant tout sur les centres clairs qui occupent pratiquement tout le follicule, seule une mince sertissure lymphocytaire entoure les centres germinatifs il existe très fréquemment des solutions de continuité le contingent réticulaire reste modeste, caché par des lymphocytes la vascularisation présente une hypertrophie des parois endothéliales au niveau des capillaires des centres clairs ».

b) FORT GROSSISSEMENT.

Il permet de mieux connaître la composition des centres clairs. Ces derniers apparaissent comme un *syncytium* groupant trois sortes de cellules en des proportions variables.

— De petites cellules à cytoplasme rosé et abondant, très fortement colorable et de la taille d'un grand lymphocyte.

— Des cellules beaucoup plus grandes prenant moins les colorants, à noyau de grande taille arrondi ou encoché, nucléolé, avec fine membrane nucléaire. Devant la pâleur de leur cytoplasme, SYMMERS, qui les considère comme des cellules embryonnaires leur a donné le nom de « shadow-cell ».

— Des cellules intermédiaires à noyau de forme dentelée et tourmentée.

Signalons deux éventualités plus rares :

— Les centres sont entièrement constitués par des lymphocytes murs, et prennent alors une teinte nettement plus sombre qui ne tranche pas aussi nettement à l'examen microscopique.

— L'absence de la barrière lymphocytaire. Alors que les follicules à centre clair sont le plus souvent formés par un seul type de cellules, ici s'est réalisé un mélange des trois types de cellules. Les cellules hyperchromatiques prédominent cependant dans le tissu internodulaire, et les cellules hypochromatiques dans le centre germinatif. La périphérie au lieu d'avoir son anneau de lymphocytes, se trouve constituée par un mélange de deux types cellulaires ; elle ne forme plus un élément bien tranché, elle est même souvent difficile à mettre en évidence et l'on a l'impression de passer sans transition du centre dans le tissu voisin. Cette modification de la structure serait pour certains auteurs un signe de transformation maligne.

Si l'accord s'est à peu près réalisé pour admettre la filiation des trois types de cellules par contre la nature des « shadow-cells » est encore très discutée.

— SYMMERS, BAEHR, KLEMPERER ainsi que bon nombre d'auteurs américains se basant sur l'absence des fibrilles argentophiles qui caractérisent les cellules réticulaires, font de la « shadow-cell » une cellule spécifiquement lymphoïde. On peut suivre son évolution dans le follicule depuis le stade de cellules immature hypochromatique, jusqu'à la forme adulte hyperchromatique. La maladie a donc une origine folliculaire.

— Au contraire, pour ROSS, ROBB-SMITH, ALBERTINI, l'origine réticulaire de la maladie ne fait aucun doute. Ce sont les cellules indifférenciées du réticulum qui, par leur multiplication et leur orientation dans le sens lymphoïde, forment la composante principale du follicule. Quant à l'absence de fibrilles de réticuline elle serait la conséquence

soit de la perte du pouvoir de différenciation fibrillaire, soit de l'impossibilité de fabriquer ces fibrilles.

— DEELMAN et VETTE sont d'accord pour admettre l'origine réticulaire des cellules. Mais ils se séparent de l'interprétation de ROSS et ROBB-SMITH. Il n'y a pas selon eux de différenciation dans le sens lymphoïde, il s'agit bien d'une cellule réticulaire qui s'est un peu modifiée mais garde ses origines réticulées. C'est son immaturité ou un début de dégénérescence, qui expliquent la ressemblance avec une cellule lymphoïde.

— Pour CHEVALLIER, la majorité des cellules, malgré un cytoplasme abondant et un réseau chromatinien assez lâche, rappellent le jeune lymphocyte. Et si l'on a pu parler de lymphoblaste devant la fréquence des mitoses ou des nucléoles, en fait ne serait-ce qu'en raison de la coloration du cytoplasme qui n'est pas du tout basophile, on ne peut conserver cette appellation de lymphoblaste.

Les divergences histogénétiques n'ont pas une importance considérable mais elles permettent de comprendre les différents noms dont on s'est servi pour désigner la maladie de BRILL-SYMMERS.

2. Rate.

Lorsqu'elle est atteinte sa structure microscopique est identique à celle du ganglion. On retrouve en effet des follicules caractéristiques.

a) *Follicules* : ils sont formés de la même façon :

— un centre clair qui associe plus ou moins les 3 types de cellules avec leur différence de colorabilité. Mais en plus quelques cellules endothélioïdes à cytoplasme abondant et à noyau faiblement coloré ;

— une sertissure périphérique formée d'une mince couronne de lymphocytes qui borde les centres germinatifs.

Là aussi les anomalies que nous avons signalées à propos du ganglion peuvent s'observer : absence de bordure lymphocytaire, présence exclusive de lymphocytes mûrs dans le centre germinatif.

b) *Pulpe splénique interfolliculaire* :

— Elle apparaît réduite du fait de l'expansion des follicules et un peu congestive.

— Elle peut paraître hyperplasique, mais ce n'est souvent qu'une apparence due au tassement de ses éléments.

— Parfois cette hyperplasie est réelle. Les sinus sont dilatés, remplis de globules rouges et de lymphocytes, les cordons sont hypertrophiés, gorgés de cellules et nettement distincts. Des images de macrophagie sont retrouvées assez fréquemment. L'hyperplasie maintient une certaine distance entre les follicules empêchant alors la confluence. Ce tableau se rencontre surtout dans les cas s'accompagnant d'hyper-splénisme. Il s'y associe en outre une hyperplasie lymphoïde importante.

c) Autres éléments de la rate :

— Les artérioles ont le plus souvent leurs parois épaissies rétrécissant la lumière vasculaire.

— La capsule comme celle du ganglion n'est pas envahie.

— Quelques pigments ocres peuvent être mis en évidence dans les corpuscules de Malpighi.

Dans le cas que nous rapportons, l'hypertrophie des corpuscules de Malpighi est discrète bien que les centres clairs soient de taille importante ; « certains de ces centres sont surtout occupés par des cellules réticulaires qui semblent repousser vers la périphérie les lymphoblastes... les artérioles sont toujours excentrées par rapport au corpuscule, avec une adventice relativement épaisse, les sinus sont dilatés dans leur ensemble, les cordons de Billroth sont souvent gorgés de sang... pas de réaction réticulaire nette, pas d'augmentation de la macrophagie, en particulier pas d'érytrophagie importante. Infiltration lymphocytaire diffuse et marquée de tout le parenchyme splénique. »

Enfin, au niveau des autres organes atteints par la maladie, les coupes histologiques montrent aussi l'existence de follicules mais souvent beaucoup moins typiques.

EVOLUTION ANATOMIQUE

L'évolution la plus habituelle se fait à plus ou moins longue échéance (quelques mois à 10-15 ans) vers la transformation maligne. Nous avons vu qu'elle était très capricieuse dans son apparition, atteignant un ganglion, respectant un autre, ou même se limitant à une partie du ganglion, et quand elle se manifeste sur un ganglion superficiel elle peut très bien avoir fait son apparition depuis de longs mois dans les territoires profonds. L'évolution fatale n'est alors pas loin, mais nous avons vu que de longues survies dépassant 10 ans sont encore possibles.

Sur le plan histologique, il n'est pas toujours facile de la mettre en évidence, et les auteurs ne sont pas tous d'accord sur les critères de malignité. Cependant on assiste à une extension encore plus importante des follicules qui finissent par devenir énormes et c'est alors qu'éclate la couronne lymphocytaire. Il en résulte une fusion des centres clairs entre eux. Ainsi peu à peu la pulpe ganglionnaire perd du terrain, grignotée par l'envahissement folliculaire. Cette rupture de la couronne est considérée par SYMMERS comme un signe irréfutable de malignité, alors que d'autres estiment qu'elle peut s'observer sans dégénérescence, ou tout au moins qu'elle demande à être discutée dans l'ensemble des modifications de structure.

La confluence des centres germinatifs fait apparaître de vastes plages claires de forme variable s'étalant aux dépens de la pulpe.

Pour ALBERTINI et RUTTNER, le point de départ serait le centre du ganglion. De là, la transformation sarcomateuse peut s'étendre plus ou moins rapidement à tout le reste du parenchyme atteignant la capsule et au-delà les tissus voisins. Au stade ultime, la structure du ganglion s'uniformise, il se réalise un aspect homogène de lymphosarcome et il n'existe plus aucun élément résiduel pour rappeler l'origine folliculaire de ce sarcome. Seule, la persistance des fibrilles argentophiles extrafolliculaires demeure plus ou moins visible. Les trois types de cellules décrites par SYMMERS se retrouvent alors et suivant la prédominance de l'une de ces cellules on peut distinguer plusieurs variétés histologiques de sarcomes. Parfois les cellules hyper ou hypochromatiques sont seules ou associées avec prédominance de l'une des deux variétés, d'autres fois les cellules de transition dominent, réalisant le « sarcome à cellules polymorphes » de SYMMERS. Les mitoses sont plus ou moins fréquentes, mais surtout les noyaux sont irréguliers, encochés, picnotiques et on est frappé par le polymorphisme de ces cellules. Et ce sarcome caractérisé par sa radio-résistance se distingue malgré tout du lympho-sarcome primitif qui lui est radio-sensible et n'a pas eu d'hyperplasie folliculaire antérieure.

Cependant d'autres fois le microscope révèle des plages homogènes non pas de cellules lymphoïdes mais de cellules réticulaires réalisant une autre transformation maligne possible en réticulo-sarcome. Sur 9 cas, CURRIE signale l'évolution en lymphosarcome 3 fois et une fois en réticulosarcome.

D'ailleurs dans un cas on a pu observer le passage d'une forme à une autre. Cette évolution en réticulosarcome semble apporter une réfutation à l'origine lymphoïde des « shadow-cells ». Et elle a obligé SYMMERS à émettre des

réserve sur ses opinions antérieures, les cellules folliculaires ne sont peut-être pas des lymphocytes.

Quant aux évolutions possibles vers une leucose ou un Hodgkin, nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser.

Ainsi donc cette dégénérescence caractéristique à sa phase ultime est difficile à affirmer à son début sur les coupes de biopsies, car les mitoses ne sont jamais très nombreuses, les monstruosité cellulaires peu fréquentes et de peu d'ampleur ; il faut savoir s'aider pour l'affirmer de la ponction ganglionnaire, et dans certains cas le contexte clinique, et surtout la perte de la radio-sensibilité peuvent être d'un grand secours.

La dégénérescence revêt une marche envahissante plus ou moins rapide, débutant dans plusieurs ganglions à la fois pour ensuite métastaser à distance tout comme un autre sarcome. Cette transformation maligne pluricentrique permettant de différencier le Brill-Symmers d'un sarcome banal dont le départ est monocentrique essaimant par la suite. Cependant il peut arriver que l'extension à l'intérieur du ganglion soit très lente ou même s'arrête à une partie du parenchyme pour un temps long, voisinant ainsi avec des zones saines, ce qui explique les résultats différents et déroutants des biopsies successives suivant l'endroit où porte la coupe. GALL et MALLORY en pratiquant de nouveaux examens histologiques plusieurs années après une biopsie initiale n'ont retrouvé qu'une fois sur huit malades cet aspect homogène de « lymphoblastosarcome ». Il ne faudra donc pas s'étonner de trouver même plusieurs années après la transformation sarcomateuse des plages de tissu ganglionnaire permettant de retrouver, si non de nombreux follicules, tout au moins des résidus de follicules et des éléments fibrillaires, affirmant ainsi l'hyperplasie folliculaire initiale. La coexistence de lésions folliculaire et sarcomateuse est très rarement retrouvée dans les tumeurs digestives, et à ce point de vue l'exemple rapporté par CURRIE dans un cas de localisation rectale, a beaucoup de valeur.

EVOLUTIONS EXCEPTIONNELLES

— Il a été décrit des cas rarissimes de guérison spontanée par BRUCK. L'examen avait montré une sclérose envahissante étouffant les follicules.

— C'est aussi une apparition de sclérose que réalise l'irradiation des ganglions.

— Enfin SYMMERS a observé un aspect rapidement évolutif par « folliculite aiguë nécrotique des ganglions et de la rate » chez une femme morte d'hémorragies digestives après 9 années d'évolution d'un Brill-Symmers authentifié par une biopsie antérieure. On peut se demander s'il ne s'agit pas là de phénomènes agoniques.

Etude clinique

L'étude histologique nous a montré que toutes les formations lymphoïdes de l'organisme peuvent être atteintes, et il n'est guère de tissu qui n'en contienne, ce qui permet d'entrevoir déjà le polymorphisme de l'affection qui peut se comparer à celui de la maladie de HODGKIN.

PÉRIODE DE DÉBUT

Parfois c'est un amaigrissement ou une fatigue apparus de façon insidieuse qui vont alarmer un sujet de la quarantaine jusqu'alors en bonne santé. Dans d'autres cas c'est une température insolite, ou une augmentation du volume de l'abdomen, des troubles digestifs, des signes thoraciques ou de compression médiastinale que vont ouvrir la scène clinique. C'est encore un examen fortuit qui a pu découvrir une splénomégalie isolée comme cela s'est passé pour deux malades de CHEVALLIER, ou bien un prurit rebelle qui précède de plusieurs mois ou années la symptomatologie classique. D'autres fois, ce sont des troubles sanguins mis en évidence à l'occasion d'un examen préopératoire qui vont mettre sur la voie du diagnostic, tel le cas de l'enfant que nous rapportons.

Mais dans la très grande majorité des cas, 8 fois sur les 12 malades de CHEVALLIER, c'est une hypertrophie ganglionnaire qui constitue la première manifestation clinique.

C'est un sujet qui vient se faire examiner pour un ou plusieurs ganglions de siège variable, mais fréquemment cervical. Mais leurs caractéristiques, où domine l'indolence, font que bien souvent le malade tarde à venir consulter et ne le fait que devant l'apparition d'autres adénopathies, ou leur augmentation notable de volume.

LES ADÉNOPATHIES

a) Groupes superficiels.

Leur atteinte constitue un signe essentiel de la maladie. Tous les territoires peuvent être atteints : cervicaux, axillaires, inguinaux, rétrocruraux, occipitaux, auriculaires huméraux, épitrochléens et sus-claviculaires.

Le groupe cervical est le plus fréquemment touché, puis le groupe axillaire avec une fréquence presque aussi grande, ce sont d'ailleurs les 2 sièges les plus souvent retrouvés dans la maladie de HODGKIN. Par contre, il faut noter la relative fréquence des groupes rétrocruraux et surtout épitrochléens. Ce fait présente une certaine valeur de diagnostic car ce mode de début est très rare dans les autres lymphopathies malignes et en particulier dans le hodgkin. La statistique de RUFENFELD est pleinement confirmative, en effet les adénopathies de ses 19 malades se répartissent de la façon suivante :

Région cervicale	13 cas.
— axillaire	13 cas.
— inguinale	11 cas.
— occipitale	3 cas.
— épitrochléenne	2 cas.
— fémorale	1 cas.
— auriculaire	1 cas.

L'étude des 14 cas réunis dans la thèse de S. SARRUT et de J. NOËL nous a donné les résultats suivants :

Adénopathie axillaire	9 fois.
— inguinale	7 fois.
— cervicale	6 fois.
— sus-claviculaire	4 fois.
— rétrocrurale	2 fois.
— épitrochléenne	1 fois.
— sous-maxillaire	1 fois.
— sous-scapulaire	1 fois.

Les deux exemples mettent en outre en évidence la fréquence de l'atteinte de la région inguinale qui, selon BERNARD, serait moins fréquemment touchée dans la maladie de HODGKIN.

L'adénopathie sus-claviculaire que présentait l'enfant, dont nous rapportons l'observation, ne peut donc être considérée comme une localisation rare, puisque nous l'avons retrouvée 4 fois sur 14 cas.

Si l'on cherche à préciser les caractères morphologiques de ces ganglions, on constate qu'ils sont fermes, élastiques, un peu moins durés que les adénomégalias du HODGKIN. Bien limités et indolores, ils n'adhèrent pas au tissu voisin et gardent par conséquent toute leur mobilité. Aucune altération des téguments ne s'observe. L'assymétrie est habituelle mais très approximative en fait. L'atteinte est rarement monoganglionnaire, si ce n'est au début, car très rapidement plusieurs ganglions dans un même groupe s'hypertrophient et assez vite les autres groupes vont se manifester.

Le BRILL-SYMMERS apparaît donc comme une affection plus précocement et plus fréquemment pluricentrique que la maladie de HODGKIN.

Au niveau de certains groupes, les ganglions peuvent s'agglomérer en une masse polylobée. Leur volume est très variable allant de la grosseur d'une noisette à celle d'une orange.

b) Groupes profonds.

1. ADÉNOPATHIES MÉDIASTINALES.

A l'inverse de la maladie de HODGKIN, elles constituent une localisation moins souvent rencontrée que celle rétro-péritonéale, c'est là un des caractères de l'affection. Elles ne s'observent guère que dans 1/3 des cas. Les adénopathies autour de la bifurcation trachéale sont, en particulier, très radio sensibles. La bilatéralité est fréquente mais là encore l'assymétrie est presque de règle. Leur volume peut atteindre la taille d'un pamplemousse (un cas de CHEVALLIER).

La traduction clinique peut se faire sous la forme de troubles de compression : toux quinteuse, voix bitonale, dyspnée d'effort, ou même signes de compression veineuse ou hydrothorax. Mais dans la très grande majorité des cas elle est absolument latente, découverte seulement par le cliché pulmonaire. Il est très rare qu'elle constitue le premier signe de la maladie, car les ganglions superficiels l'ont en général précédé.

Sur les 14 cas que nous avons cités auparavant, il y avait 4 fois une adénopathie médiastinale sans aucune traduction clinique.

2. ADÉNOPATHIES ABDOMINALES.

Mésentériques ou rétropéritonéales, elles sont les plus fréquentes. GALL et MALLORY les retrouvent chez 79 % de leurs malades.

SYMMERS les trouve presque constamment lors des autopsies, et toujours supérieures en taille à celles des territoires superficiels. Selon cet auteur elles sont les premières à apparaître, et il en fait même le point de départ de l'affection. Cependant mis à part les cas extrêmes où une masse souvent énorme, des troubles de compression viennent signaler leur présence, il est très difficile de se rendre compte de leur existence, c'est pourquoi l'on a souvent tendance à minimiser leur fréquence ou leur rôle.

Elles sont à l'origine de la plupart des manifestations abdominales. Qu'il s'agisse de douleurs abdominales banales, ou de névralgies si fréquemment retrouvées. Qu'il s'agisse d'œdèmes des membres inférieurs, de la paroi abdominale, des organes génitaux, ou bien d'un ictère rétionnel par compression des voies biliaires. Qu'il s'agisse d'une ascite souvent abondante, voire même intarissable, séro-fibrineuse, ou légèrement hémorragique ou chyliforme. Qu'il s'agisse encore de troubles digestifs plus ou moins variés. Tous ces tableaux devront faire penser à une tumeur ganglionnaire abdominale, mais nous le répétons la clinique viendra rarement en apporter la confirmation. Il faudra savoir s'aider de clichés après opacification de l'estomac, du grêle, des côlons, des reins, quelquefois même un rétropneumopéritoine complété de tomographies, ou même la radiomanométrie per-opératoire des voies biliaires seront nécessaires. CHEVALLIER a publié une radiographie caractéristique montrant une image de compression extrinsèque de l'estomac par une très grosse adénopathie mésentérique. Récemment MULLER a signalé un ganglion pelvien qui avait été pris pour une tumeur de l'ovaire. La suspicion et la recherche de ces adénopathies ont un intérêt certain car la radiothérapie locale fait céder en général assez rapidement les troubles qu'elles occasionnent.

Dans le cas que nous rapportons la circulation collatérale thoracique anormalement développée n'est-elle pas à mettre sur le compte d'une adénopathie ?

LA SPLÉNOMÉGALIE

Selon GALL et MALLORY, on la rencontre dans 1/3 des cas. RUBENFELD ne l'avait trouvée que 3 fois chez ses 19 malades. Elle semble, en fait, un peu plus fréquente et CHEVALLIER la retrouve 6 fois sur ses 12 malades.

Son volume est très variable : minime ou atteignant des proportions considérables. Sa consistance est ferme : elle peut être douloureuse au palper.

Dans le cas rapporté elle était dure et dépassait de trois travers de doigt le rebord costal.

L'une des plus grosses rates signalées est celle de DE JONG qui atteignait le poids de 6,500 kg. Ces cas là s'accompagnent plus volontiers de péricapnité et de troubles digestifs (diarrhée, vomissements), ce sont aussi les exemples qui donnent le plus souvent des signes d'hypersplénisme que nous retrouverons dans l'étude des formes cliniques. Associée à un tableau de polyadénopathie, la splénomégalie donne à ce dernier une note évocatrice, orientant les recherches dans le sens d'une lymphopathie maligne, mais isolée elle évoque beaucoup moins le Brill-Symmers, et le diagnostic le plus souvent invoqué sera celui de syndrome de BAXTI.

Il faut savoir que la splénomégalie peut être tardive : dans un cas de BOUSSER et FROMENT-DUPRÉ chez une femme de 50 ans, la rate ne fait son apparition que 2 ans 1/2 après le début de la maladie, au cours d'une deuxième récurrence.

MANIFESTATIONS DIGESTIVES

Elles relèvent essentiellement de deux causes :

— Soit d'une compression extrinsèque d'un organe par une masse ganglionnaire comme nous l'avons déjà vu.

— Soit d'une prolifération des îlots lymphoïdes du tractus digestif, qui par leur importance peuvent aboutir à l'oblitération partielle ou totale de la lumière du conduit intestinal. C'est ainsi que l'on a pu décrire des crises occlusives intermittentes, des déviations de l'œsophage de l'estomac, et que des diagnostics de cancer de l'estomac ou de tumeur en virole du sigmoïde ont été portés.

Enfin les 2 mécanismes de compression et de prolifération peuvent s'associer, tel un cas où l'on a trouvé à l'intervention une masse inextirpable de la racine du mésentère formée d'adénopathies mésentériques et d'envahissement du jéjunum avec hypertrophie des îlots lymphoïdes.

Cependant, là encore, l'hypersplénisme peut intervenir, en particulier une hémorragie intestinale peut trouver son explication aussi bien dans une grosse rate que dans une tumeur de l'intestin.

L'atteinte hépatique:

Habituellement le foie est trouvé normal, cependant parfois on est en présence d'une petite hépatomégalie ; il est très rare que le bord hépatique atteigne ou dépasse l'ombilic ; il s'y ajoute alors une rate volumineuse, et souvent un retentissement sur l'état général et des épanchements des séreuses.

L'observation rapportée est singulière car en plus de l'hépatosplénomégalie s'ajoute une atteinte fonctionnelle du foie avec :

Gros	2	
Hanger	++ ++	
Mac Lagan	12.1	++ ++

Or, en parcourant les diverses observations où nous avons pu trouver un compte-rendu détaillé des examens pratiqués, nous n'avons jamais trouvé signalé des signes d'insuffisance hépatique fonctionnelle, et l'on n'a jamais essayé de mettre sur le compte de cette défaillance les ictères qui ont été décrits au cours du Brill-Symmers.

Cependant dans certains cas la pratique de biopsies hépatiques a permis de mettre en évidence une atteinte de la structure histologique sous forme de follicules plus ou moins typiques mais en général peu développés.

SIGNES GÉNÉRAUX

Leur peu d'intensité permet de les classer en dernier lieu. Certes on peut trouver de l'amaigrissement, de la pâleur, un petit fébricule, et plus souvent de l'asthénie. Mais leur extension est surtout l'apanage du stade terminal. Et l'existence d'un état général remarquablement conservé, associé à des ganglions hypertrophiés est un argument clinique de plus, devant faire penser au lymphome giganto-folliculaire.

L'apyrexie contrastant avec la fébrilité fréquente des Hodgkinniens mérite, en effet, d'être retenue et BERNARD lui attache une très grande valeur.

ETUDE HÉMATOLOGIQUE

1. Éléments figurés.

Dans la plupart des cas l'hémogramme n'est pas perturbé, et les modifications que l'on peut découvrir sont peu importantes, labiles, de toute façon n'apportent rien au diagnostic positif, elles n'ont que l'intérêt de permettre d'éliminer une leucose. Toutefois dans certains cas les modifications peuvent amener la confusion, en particulier, quand il existe une leucocytose très élevée.

a) LIGNÉE ROUGE.

Le chiffre des hématies est en principe normal. Il n'y a pas de modifications dans la taille, la colorabilité ou la forme.

S'il existe parfois une anémie, elle est légère avoisinant les 4 millions par mm^3 . Cependant nous verrons qu'au cours des formes avec hypersplénisme le chiffre des hématies peut descendre beaucoup plus bas.

Enfin la thérapeutique elle-même, spécialement les rayons X, la moutarde à l'azote ou les dérivés peuvent être à l'origine d'anémies d'importance variable.

b) LIGNÉE BLANCHE.

La formule leucocytaire est en règle non perturbée. Cependant on peut rencontrer une légère leucopénie (autour de 4.000) avec neutropénie dans les formes splénomégali-ques. Elle est souvent assez longue à disparaître après la splénectomie. La thérapeutique peut être aussi la cause de ces modifications. Plus rarement la modification se fait dans le sens de l'hyperleucocytose 10 à 15.000 avec légère lymphocytose vraie. On a même signalé la présence de quelques lymphocytes à noyaux irréguliers.

c) LIGNÉE PLAQUETTAIRE.

En principe elle est normale ainsi que l'hémostase et les épreuves de coagulation. Mais là encore, les formes hyperspléniques peuvent s'accompagner d'une thrombocytopénie avec les répercussions qui en découlent.

d) CELLULES ANORMALES.

On a signalé comme nous l'avons déjà dit, la présence en faible quantité de cellules anormales et ROSENTHAL et DRESKIN en ont fait une étude assez détaillée. Ils signalent dans 10 de leurs 59 cas personnels, l'existence d'anomalies cellulaires. La plupart des sujets avaient, en outre, une hyperleucocytose dépassant parfois 50.000 avec lymphocytose pouvant atteindre 60 %. Ces cellules ont la taille d'un petit lymphocyte, un gros noyau dense parfois encoché ou même nettement divisé, contenant quelques granulations que révèlent les colorations vitales. Son origine est très discutée. ROSENTHAL la désigne sous le nom d'hématogone. D'autres devant la faiblesse ou l'absence de protoplasme en faisaient un noyau nu.

La plupart, cependant, la considère comme un lymphocyte atypique.

ROSENTHAL insiste sur le fait qu'on peut la rencontrer à la ponction ganglionnaire ou dans la moelle, mais qu'il ne l'a jamais trouvée dans les lymphosarcomes ou les leucémies lymphoïdes. Ces cellules sont extrêmement sensibles à la radiothérapie.

Une cellule analogue a été décrite dans le sang du nouveau-né et la moelle d'enfants atteints d'anémie congénitale aplastique. Enfin signalons la possibilité d'une formule de leucose lymphoïde, mise en évidence par plusieurs auteurs, à rapprocher des poussées leucémiques que l'on peut observer dans l'évolution des réticulosarcomes et du Hodgkin. Se pose alors le problème d'une association possible et que nous étudierons à propos de l'étude nosologique.

2. Sérologie.

a) TESTS D'HÉMOLYSE.

La recherche des facteurs hémolytiques est, en règle générale, négative. Dans le cas rapporté la recherche des facteurs globulaires : résistance osmotique, mécanique et acide ; des facteurs sériques : agglutines complètes ou incomplètes, chaudes ou froides, auto ou iso-agglutinines, n'a rien montré de particulier. Pas d'hémolysines, le test de COOMBS est négatif. Tout au plus on a trouvé une légère microsphérocytose (diamètre moyen de 6,9 μ , épaisseur moyenne augmentée) avec une petite élévation de la bilirubinémie indirecte.

b) RÉACTIONS SÉROLOGIQUES DIVERSES.

Les réactions de PAUL et BUNNEL faites par différents auteurs se sont toujours montrées négatives. Par contre, les réactions sérologiques ont parfois un aspect dissocié, en

dehors de toute syphilis, certainement par modification de l'équilibre protidique.

c) PROTÉINES SÉRIQUES.

Leur étude a été reprise récemment en 1952 par BOUCHIER, STERNBERG et TREMPER. L'un d'eux, STERNBERG a retrouvé l'augmentation légère des protéines déjà signalée par ROSSIER (99 g. par litre étant le maximum observé).

Si les gamma-globulines sont un peu élevées, par contre les albumines sont abaissées. Pour ces auteurs, les modifications de l'équilibre protéinique expliqueraient l'augmentation de la V.S. et la positivité des réactions de Takata-ara, Mac Lagan et Gros.

La méthode chromatographique n'a pas apporté de grandes révélations.

Enfin signalons une augmentation du phosphore total et du rapport phosphore sur azote ce qui indiquerait des perturbations du métabolisme des nucléo-protéines sériques, qui seraient pour STERNBERG le trouble le plus important.

Les rares cas de dosage des 11-oxystéroïdes urinaires ont montré une légère diminution de ces derniers.

MYÉLOGRAMME

C'est un examen de peu de valeur pour le diagnostic. Dans la très grande majorité des cas la moelle est normale. Parfois on peut observer une petite lymphocytose, plus rarement une forte lymphocytose avec un nombre d'érythroblastes paraissant légèrement diminué, et rappelant une leucose. Ceci s'explique par l'existence de follicules lymphoïdes géants dans la moelle et l'aiguille a ponctionné un de ces nodules. Il suffit de ponctionner un peu plus loin pour trouver une moelle normale. ROHR et TERPLAN ont, en effet, signalé la possibilité de trouver sur des coupes de moelle des nodules giganto-folliculaires semblables à ceux des ganglions.

PONCTION GANGLIONNAIRE

Elle aussi est de peu d'intérêt pour le diagnostic. En effet, la maladie de Brill-Symmers est une lésion organisée avec une architecture bien spéciale et seule la biopsie pourra

nous la restituer dans son intégrité. En ne montrant qu'une hyperplasie lymphoïde la ponction peut même induire en erreur. Son seul intérêt est de pouvoir suivre l'évolution de l'affection et de rechercher la présence de cellules de type réticulaire, moins importantes cependant que dans les lymphosarcomes, associées à des éléments de type lymphocytaires et monocytoïdes, l'ensemble signant le début de la dégénérescence.

Formes cliniques

FORME SPLÉNO-ADÉNIQUE

Ce n'est pas la forme la plus courante puisque la rate n'est hypertrophiée que dans $1/3$ des cas environ. Mais c'est celle qui peut mettre le plus facilement sur la voie. Elle associe un tableau de polyadénomégalie et une splénomégalie. En règle générale, les ganglions apparaissent les premiers. Et nous avons vu que la rate pouvait ne s'hypertrophier que plusieurs années après ; mais l'inverse peut se voir et les ganglions ne survenir qu'en dernier.

FORME GANGLIONNAIRE PURE

Il peut s'agir d'un tableau d'adénopathies généralisées. Mais beaucoup plus intéressantes sont les formes caractérisées par l'atteinte d'un seul ganglion. L'observation de NOËL avec un ganglion sous-scapulaire isolé en constitue un bel exemple. Le plus souvent, cependant, le ganglion est cervical ou axillaire.

Cette forme à laquelle on attribue généralement une évolution plus longue et, décrite parfois sous le nom de « lymphadénome solitaire », pourrait selon certains auteurs, guérir par ablation chirurgicale du ganglion comme on l'a prétendu à propos des formes localisées du Hodgkin. En fait parfois le ganglion n'est pas seul, un ou deux autres du même territoire sont également hypertrophiés. Et si l'on admet avec SYMMERS que cette atteinte isolée n'est que le reflet d'une atteinte ganglionnaire profonde antérieure, on ne peut qu'interpréter cette adénopathie comme une forme

déjà évoluée, à évolution peut-être un peu plus lente. Il est certain que nombre de formes localisées nous échappent à leur début, et que seule une biopsie de tout ganglion isolé permettrait de les dépister.

FORME SPLÉNIQUE PURE

Nous nous y attarderons un peu plus longtemps, surtout à cause des modifications hématologiques qui l'accompagnent souvent et qui sont la conséquence de l'hypersplénisme ; mais aussi car c'est le tableau rencontré dans l'observation que nous rapportons. C'est à FERRATA et INTROZZI, en 1933, que l'on doit la première description de splénomégalie isolée ; elle s'accompagnait d'une anémie normochrome à 3.000.000. Huit années après la splénectomie, le sujet n'avait présenté aucun autre trouble.

Depuis, de nombreux cas furent rapportés et les exemples ne manquent pas, citons ceux de AUBERTIN, GEYER, MARTIN DUPONT, GALL, de BERMAN et KLEIN, EVANS et DOAN, de VERLOOP, de CROSBY et DAMESHEK, de KETTLE, de SLAVICH, de BRILL et BAEHR, de RAVINA et FESTEL, de BELUCI.

Elles seraient plus fréquentes chez les sujets italiens.

Dans toutes les observations le volume de la rate est, en général, assez important, ce qui pour ALBERTINI et RUTTNER serait d'ailleurs de mauvais pronostic.

Dès 1938, COOLEY signale des manifestations d'hypersplénisme dans une forme purement splénomégale. Mais on peut aussi les observer dans les formes splénoadéniques. Elles sont intéressantes à connaître en raison des modifications cliniques et hématologiques qu'elles apportent, et leur étude a été reprise récemment en 1953 dans la thèse de GALL.

L'aspect clinique réalisé risque fort d'induire en erreur et l'on s'oriente le plus souvent vers une hémopathie ou un syndrome de BANTI.

Du point de vue clinique, ce qui domine c'est la note hémorragique : l'épistaxis est fréquemment retrouvé, de même le purpura des téguments et des muqueuses, moins souvent des hémorragies digestives, des métrorragies. Rappelons que notre cas avait débuté par une hémorragie importante à la suite de l'incision d'un phlegmon du pouce, puis avait présenté des épistaxis à répétition. Elles ne vont pas sans retentir gravement sur l'état général : pâleur, amaigrissement, asthénie sont monnaie courante.

L'hépatomégalie est fréquente, la nôtre était très nettement perçue avec des signes d'insuffisance fonctionnelle.

L'examen sanguin révèle des modifications importantes : anémie autour de 2.000.000. Une malade de AUBERTIN et ses collaborateurs avait 1.600.000 G.R. et un taux d'hémoglobine à 32 %. La nôtre avait 2.920.000 G.R.. Les plaquettes sont abaissées ; 20 à 30.000 dans notre cas. La leucopénie modérée s'accompagne de neutropénie.

Les troubles de la crase sanguine donnent assez souvent un syndrome hémogénique avec : temps de saignement augmenté, signe du lacet positif, irrétractibilité du caillot. La chute des éléments sanguins par son importance peut réaliser une véritable pancytopenie. Les tests d'hémolyses sont plus rarement mis en évidence, mais des crises de déglobulisations intenses ont été signalées par EVANS et DOAN, elles peuvent dans certains cas entraîner un ictère de type hémolytique. Le test de COOMBS est parfois positif : 1 cas de CHEVALLIER, 1 cas de EVANS et DOAN. La bilirubine indirecte est parfois un peu augmentée. Des auto-anticorps peuvent être décelés comme dans la récente observation de CROSBY et DAMESHEK, où l'agglutination des hématies en milieu albumineux atteignait 1/64.

Cet hyperfonctionnement splénique peut retentir sur la moelle. En effet, la moelle dans l'observation rapportée présentait des signes d'hypoplasie : la série érythroblastique était peu représentée ainsi que la série mégacaryocytaire. Par contre, prédominait la lymphomonoplasmocytose.

La fréquence de ces manifestations est prouvée par une publication récente de EVANS et DOAN. En 1954, apportant 16 nouveaux cas de BRILL-SYMMERS les deux auteurs signalent 11 sujets ayant une grosse rate avec :

Anémie hémolytique aiguë	3 cas
Purpura thrombocytopénique	2 cas :
Pancytopenie	2 cas
Leucopénie sévère	1 cas

Sur ces 11 sujets, 8 furent splénectomisés, et l'intervention amena une disparition rapide des troubles sanguins.

Un tel tableau n'est pas propre au lymphome gigantomfolliculaire, il peut s'observer dans des splénomégalias d'autre étiologie. Et d'autre part les affections malignes, notamment les autres lymphopathies malignes, peuvent avoir des anticorps globulaires (CROSBY et DAMESHEK), et se compliquer d'ictère hémolytique (MARCHEL, PARAF et DAUSSET). En l'absence de toute intervention un tel tableau peut aboutir à la mort par anémie aiguë ou hémorragie cérébrale (COOLEY). La thérapeutique hémostatique, les transfusions,

la vitaminothérapie ne sont que des palliatifs. Seule la splénectomie pourra, malgré une mortalité opératoire non négligeable, amener la disparition des désordres sanguins. Seule la leucopénie peut persister un certain temps.

Dès le lendemain de l'intervention, notre malade voyait son taux de plaquettes monter de 30.000 à 115.000, et au bout d'une semaine les hématies de 2.920.000 atteignaient 4.770.000. Un mois plus tard le myélogramme révélait une moelle riche où la série granuleuse avait une large représentation, tandis que disparaissait la lymphomonoplasmocytose interprétée auparavant comme un signe d'hypoplasie médullaire : enfin les plaquettes faisaient leur réapparition sur l'étalement. La splénectomie a un autre avantage, c'est que l'examen des coupes vient le plus souvent redresser le diagnostic et révéler la maladie de Brill-Symmers.

Parfois, dans les suites de l'intervention, on peut assister au retour d'une cytopénie sanguine, comme ce fut le cas pour un malade d'EVANS. Il a soulevé à ce propos l'hypothèse d'une rate accessoire pour expliquer ce fait.

Enfin, il demeure bien évident que la splénectomie n'a que peu d'effets sur l'évolution du lymphome lui-même, car après une rémission plus ou moins longue, celui-ci va se développer à nouveau.

LOCALISATIONS PLEURO-PULMONAIRES

Elles n'ont pas la fréquence de celles du Hodgkin. Si les épanchements pleuraux s'observent : séro-fibrineux, hémorragiques, plus rarement chyloformes ou intarissables, voire même bilatéraux, et souvent liés à une ascite, par contre on n'a signalé que très peu d'images pulmonaires, image d'aspect réticulé plus ou moins fugace.

LOCALISATIONS OSSEUSES

Assez rares, 5 à 10 % des cas, elles peuvent se révéler par des douleurs articulaires ou ostéoarticulaires, parfois sans traductions radiologiques. D'autres fois latentes, ce sont des clichés systématiques qui vont mettre en évidence les modifications osseuses au niveau du crâne, des os longs, du

sternum et surtout des vertèbres (un malade de BERNARD avait été soigné primitivement pour un mal de Pott). Les radiographies décèlent des lésions analogues à celles du Hodgkin : soit à type de destruction, soit à type d'image de condensation.

Les fractures spontanées sont rares, plus fréquemment on a signalé des tableaux de compression médullaire.

LOCALISATIONS SENSORIELLES ET NERVEUSES

Ces manifestations sont rares et liées à des phénomènes de compression : ainsi s'explique l'exophtalmie par un envahissement rétro-oculaire, l'hypoacousie par tumeur naso-pharyngée.

Plus intéressante est l'observation de MARTINI et WENDEROTH. C'est un tableau de compression médullaire qui ouvre la scène, en effet la paraplégie est le premier signe clinique. L'intervention révéla une tumeur étendue de C₆ à D₃ comprimant la moelle. L'examen histologique n'apporta pas de certitude, mais la biopsie d'un ganglion superficiel apparu quelques mois plus tard signa le lymphome giganto-folliculaire.

LOCALISATIONS CUTANÉES

Elles méritent une place particulière par leur fréquence (RUBENFELD les retrouve chez 4 de ses 19 malades), mais aussi par leur précocité d'apparition. Très souvent en effet on les voit précéder les ganglions de plusieurs mois ou années. Dans un cas de CHEVALLIER, un prurit généralisé rebelle s'était installé trois ans avant les adénopathies. Ces lésions sont de deux types tout comme les leucémies ou le Hodgkin :

— Soit des lésions nodulaires spécifiques, cutanées ou dermiques où l'histologie découvre des follicules plus ou moins typiques.

— Soit des lésions diverses ne rappelant pas la lésion histologique de Brill-Symmers ; parmi celles-ci, COMBES et BLUEFARB signalent des dermatites exfoliatrices, des eczémas, des dermatoses lichenoïdes, allergiques, discoïdes, du mycosis fungoïde.

A côté de ces aspects il existe d'autres manifestations cutanées ayant un certain rapport avec la maladie de Brill-Symmers comme l'ont récemment signalé GRACIANSKY et PARAF. Les travaux d'ensemble sur le lymphome giganto-folliculaire ont en effet passé sous silence différents syndromes anatomo-cliniques caractérisés par des éruptions nodulaires principalement localisées à la face.

En 1937, MIESCHER, sous le nom de « granulome lymphadénoïde de la peau », décrit une éruption papulo-nodulaire et des éléments miliaires lupoïdes d'évolution lente entrecoupée de poussées.

En 1939, KYRLE signale, sous le nom de « lymphome lenticulaire bénin du visage », une éruption nodulaire mais comme dans le premier cas rate, ganglions, sang et moelle sont normaux.

C'est LAPIERRE et VAN RUNCKELEN qui en 1939 rapportent 2 cas de « lymphocytome de la peau » sans atteinte viscérale cependant.

BAEFVERSTEDT en 1943, faisant l'étude de 41 cas, isole sous le nom de « lymphadénose cutanée bénigne » un groupe de tumeurs cutanées et sous-cutanées formées de tissu lympho-réticulaire à évolution bénigne. Ce groupe comprend les faits antérieurement décrits sous le nom de lymphocytome, lymphoblastome ou granulome lymphadénoïde. Mais toutes ces tumeurs ne se cantonnent pas à la peau et toutes n'ont pas une évolution bénigne. Cependant on retrouve dans tous ces faits décrits, les principaux traits cliniques évolutifs et histologiques de la maladie de Brill-Symmers, et il semble légitime, selon GRACIANSKY et PARAF, de les rapprocher de cette affection.

FORMES LOCALISÉES

Beaucoup moins fréquentes, elles ont pour siège d'élection le tractus digestif et ses annexes, et comme autre caractère le fait d'être la plupart du temps solitaires.

La *localisation naso-pharyngée* est assez rare. Son volume peut entraîner une diminution de l'acuité auditive, et de la dyspnée. Elle peut siéger sur les piliers postérieurs du voile du palais (NOVAK), la voûte du palais (PEELE et ses collaborateurs). Plus intéressantes sont les formes amygdaliennes. Le cas le plus connu est celui de GRAD, en 1951, chez un malade souffrant de dysphagie et de dyspnée, l'examen de la gorge révéla une tumeur de l'amygdale, avec adéno-

pathie satellite carotidienne. L'examen histologique de la tumeur et du ganglion montre la même structure giganto-folliculaire. Devant ce résultat inattendu, l'auteur pense qu'un certain nombre de ces tumeurs amygdaliennes étiquetées (sarcomes à évolution favorable » est constitué en réalité par des cas analogues (un cas un peu voisin est rapporté en 1953 par BERTHOGLI à Milan).

Localisation parotidienne : elle a été signalée par SKORPIL. Le premier cas concernant un ganglion intra-parotidien, et le deuxième une atteinte diffuse de la glande. Le malade de PERERA avait une atteinte parotidienne et lacrymale.

Localisation oculaire : ENNEMA avait, en 1935, déjà signalé 4 cas de tumeurs isolées de la conjonctive.

NOVER et GOEBEL, en 1954, publient 3 observations d'exophtalmie bilatérale. L'une avait pour cause une maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, et l'autre associait à l'exophtalmie une hypertrophie des glandes salivaires et lacrimales ayant fait conclure à une maladie de MICKULITZ.

Mais la biopsie révéla une hypertrophie des follicules que les auteurs pensent pouvoir rapprocher du BRILL-SYMMERS. Il est curieux de constater que PERRERA, en 1942, avait constaté des faits à peu près semblables : exophtalmie avec un syndrome de MICKULITZ et atteinte également de la glande lacrymale entraînant une tuméfaction de la paupière. Signalons encore des cas d'exophtalmie par atteinte du tissu rétrobulbaire, une dacryocystite par envahissement du canal lacrymal dû à une tumeur de la paupière supérieure et de la glande lacrymale.

Au total on peut dire que la localisation oculaire est relativement fréquente puisqu'en tout nous avons retrouvé 17 observations publiées ; elles occupent donc une place intéressante dans le diagnostic des lymphomes oculaires. A l'encontre des autres localisations elles peuvent se généraliser secondairement comme le fait a été signalé deux fois (TORNUST et MANNING).

Localisation appendiculaire : sa traduction clinique est celle d'une appendicite aiguë ou chronique, et ce n'est que l'examen histologique, s'il est pratiqué, qui pourra rétablir le diagnostic (SYMMERS, MOREHEAD et WOODROFF). Récemment DUPERRAT a rapporté le cas d'un enfant dont il ne précise pas l'âge. Opéré pour un tableau d'appendicite banale, on trouve un appendice volumineux, bosselé. Les coupes transversales montrent une lumière obstruée par une muqueuse que soulèvent d'énormes follicules clos qui constituent une

couronne complète autour de la lumière appendiculaire et que l'on retrouve même à distance dans le méso. La structure histologique est bouleversée par une hypertrophie systématique des centres germinatifs, et bien différente de l'habituelle « lymphomatose » de l'appendice infantile.

Localisation rectale : La symptomatologie en est d'une grande banalité : troubles de la défécation, sensation de corps étranger, moins souvent hémorragie ou prurit anal. La tumeur 7 fois sur 10 est unique, plus rarement double ou multiple, son volume va d'un grain de mil à une mandarine. Elle est beaucoup moins fréquente que le lymphome bénin du rectum, en effet sur 10 tumeurs rectales DUPERRAT trouve 9 lymphomes bénins et un seul BRILL-SYMMERS. Du point de vue clinique, si ce n'est l'absence de ganglions dans le lymphome bénin, rien ne permet de différencier les deux affections. Dans les deux cas, l'ablation chirurgicale amène la guérison définitive, mais dans le BRILL-SYMMERS il est prudent de compléter l'intervention par des séances de radiothérapie, pour éviter des récives locales toujours possibles.

L'examen histologique après biopsie (dans le cas de BRILL-SYMMERS) a montré « des amas lymphoïdes indépendants ou agminés, bien limités mais non encapsulés, ce qui élimine le lymphosarcome. Le tissu lymphoïde est composé presque exclusivement de lymphocytes adultes, sauf, dans les centres germinatifs, qui sont toujours assez nombreux. Entre les lymphocytes on trouve une résille de tissu réticulaire avec de fines travées de collagène, et quelques éléments histiocytaïres. Les lymphocytes sont éparpillés, envahissant la muscularis mucosæ ».

CURRIE et LUKE, en 1950, rapportent 7 nouveaux cas au Royal Victoria Hospital de Montréal parmi lesquels une localisation rectale isolée. L'examen sanguin révéla une lymphocytose avec éosinophilie légère, et la biopsie un début de transformation en lymphosarcome. L'ablation fut suivie de radiothérapie locale et 19 mois après le malade n'avait présenté aucune récive.

Toutes les formes localisées que nous avons passées en revue, mis à part quelques rares cas, se caractérisent par l'absence d'adénopathie superficielle et de splénomégalie, et elles posent un problème un peu particulier qui est celui de la guérison. En effet, la plupart des auteurs signalent l'absence totale de récive de nombreuses années après l'ablation chirurgicale de la tumeur, ou même après la simple radiothérapie. Les faits paraissent en contradiction avec les formes généralisées typiques, où la récive survient avec une régularité implacable. Est-ce le recul qui manque

pour juger, ou un diagnostic erroné, ou bien la maladie qui revêt un aspect évolutif différent, restant indéfiniment à un stade réversible ?

Il est difficile de trancher cette question.

FORMES DE L'ENFANT

A la lecture des observations concernant les formes de l'enfant, il n'apparaît pas possible de pouvoir en tracer un tableau d'ensemble. Ceci à cause du trop petit nombre de cas, de l'absence de détails sur eux, et des faits disparates que l'on trouve. Une fois c'est une forme appendiculaire pure (DUPERRAT, KERNEISS), une autre fois c'est une localisation rectale, mais dont le diagnostic reste douteux, deux autres fois c'est un tableau d'adénopathie cervicale bilatérale ou généralisée. Les 2 cas de GALL et MALLORY ne sont pas analysés par leurs auteurs. Enfin celui que nous rapportons, qui avait une splénomégalie avec hypersplénisme et adénopathie sus-claviculaire.

Tout ce que l'on peut dire c'est que les formes localisées semblent plus fréquentes chez l'enfant, et que le jeune âge n'apporte pas une note évolutive particulière, à l'encontre d'autres tumeurs qui conduisent à une mort plus rapide chez l'enfant que l'adulte.

Evolution

Il faut considérer deux phases dans l'évolution de la maladie de Brill-Symmers :

- Un premier stade d'hyperplasie pure.
- Un deuxième stade de dégénérescence sarcomateuse.

La durée totale de l'évolution de l'infection est dans l'ensemble assez longue, dépassant le plus souvent 5 années. Les durées de 10 à 15 ans ne sont pas rares et l'on cite comme cas extrême celui de POWELL totalisant 23 ans. Ce malade avait présenté au cours de l'évolution de l'affection, des régressions spontanées à plusieurs reprises, ce qui montre bien une fois de plus la distinction qu'il faut établir entre ces régressions et une véritable guérison. Il est certain que des survies beaucoup plus courtes peuvent se voir, et venir dérouter tous les pronostics même les plus pessimistes : dans une série malencontreuse de MEYER, les 4 malades sont morts dans les délais respectifs de 1, 4, 5, 6 mois. S'il faut admettre l'extrême variabilité de la durée de l'évolution, il n'en demeure pas moins vrai que de toutes les lymphopathies malignes c'est le Brill-Symmers qui a l'évolution la plus longue. Cette notion nous la retrouvons dans la plupart des statistiques : que ce soit celle de RUBENFELD dans laquelle 63 % des malades sont encore en vie après 5 ans ou bien celle de GALL et MALLORY où l'on trouve encore 53 % de Brill-Symmers après 5 ans d'évolution, 29 % seulement de maladie de Hodgkin ; 11 % de réticulosarcome et 3 % de lymphoblastosarcome. Après 10 ans d'évolution, s'il reste encore 16 % de maladie de Brill-Symmers, on ne retrouve que 8 % de maladie de Hodgkin, 2 % de réticulosarcome et, aucun lymphoblastosarcome.

Il est assez difficile de se faire une opinion exacte sur la durée d'évolution de l'affection chez l'enfant à cause du nombre de cas peu important mais aussi à cause du manque de

renseignements. Cependant si l'on considère qu'un enfant de 12 ans cité par RUBENFELD était encore en vie au bout de 8 ans et cela malgré un début de dégénérescence, si l'on considère le cas de DUPERRAT et celui que nous rapportons (l'enfant est encore en vie après au moins 3 ans d'évolution de la maladie) il ne semble pas que le pronostic soit plus mauvais que chez l'adulte. Au contraire la fréquence des formes localisées de l'enfant permet souvent d'espérer une évolution meilleure. Par contre si l'on examine ces résultats avec ceux obtenus dans les autres lymphopathies de l'enfant, la disproportion apparaît encore plus évidente : MAXWELL, sur 12 cas de lymphoblastome signale que 5 enfants n'ont pas dépassé deux ans d'évolution. CRAVER signale à propos de 7 lymphosarcomes, une survie moyenne de 6 mois 1/2 ; et sur 8 cas de Hodgkin, 17 % seulement sont encore en vie après 5 ans, contre 29 % chez l'adulte.

L'évolution se fait le plus souvent sous forme de poussées, au cours desquelles on assiste à la généralisation plus ou moins rapide du processus d'hyperplasie folliculaire : en effet tous les ganglions superficiels vont être plus ou moins atteints ainsi que ceux des territoires profonds s'ils ne l'étaient déjà auparavant et cette atteinte se manifestera cliniquement par des syndromes divers, où prédomineront des troubles de compression. La rate elle-même n'échappera pas à l'atteinte de l'affection. Puis l'extension va gagner les ganglions thoraciques et les autres parties de l'organisme : squelette, peau, foie.

Mais pendant longtemps l'état général restera bien conservé. Tant qu'elle demeure au premier stade, l'affection est bien supportée, mais à plus ou moins longue échéance va survenir la dégénérescence sarcomateuse.

Si les deux stades sont assez bien tranchés du point de vue anatomo-pathologique, par contre sur le plan de la clinique la distinction n'est pas aussi facile à établir. On le comprend lorsque l'on sait que certains ganglions demeurent au stade d'hyperplasie giganto-folliculaire, tandis que d'autres sont en pleine dégénérescence. Celle-ci peut néanmoins être soupçonnée devant la modification du tableau clinique : apparition de troubles de compression, modification locale de l'aspect des ganglions, déclin de l'état général avec cachexie et anémie importante à la période terminale. Mais pour affirmer cette transformation maligne on ne dispose que de deux éléments : d'une part les modifications histologiques (apparition de cellules nouvelles et surtout rupture de la barrière lymphocytaire) et c'est alors, que la ponction ganglionnaire trouve son indication majeure, en allant rechercher l'apparition de ces cellules ; mais une réponse négative n'exclut pas une dégénérescence existant dans un autre ganglion

superficiel ou profond non ponctionné, ou même dans le ganglion sur lequel a porté le prélèvement : l'aiguille a tout simplement passé à côté de la zone intéressante. D'autre part la perte de la radiosensibilité : en effet jusqu'alors quelques séances de rayons X suffisaient le plus souvent à obtenir une fonte rapide des ganglions les plus volumineux, et des rates les plus grosses. Mais cette radiorésistance n'est pas toujours absolue, et en augmentant notablement les doses, on arrive malgré tout à faire fondre les ganglions, bien que de façon imparfaite. D'autre part si la période de dégénérescence porte une réputation de mauvais pronostic avec survie assez courte, en fait il est encore permis à ce stade, d'espérer un répis plus long. RUBENFELD, a traité par radiothérapie 10 malades arrivés à ce stade, lorsque le diagnostic fut posé. La survie la plus courte n'excéda pas un an, mais 6 sujets dépassèrent les 5 ans, 3 sujets les 7 ans et un malade était encore en vie au bout de 12 ans. Ces résultats sont assez éloquents.

La mort cependant peut survenir au premier stade d'hyperplasie pure, selon SYMMERS et COHEN, soit du fait de la cachexie, ou d'une localisation incompatible avec la vie.

Nous avons vu sur le plan anatomo-pathologique que l'évolution pouvait se faire de différentes façons soit :

- nécrose inflammatoire aiguë des follicules,
- transformation maligne en sarcome à cellules polymorphes, ou en lympho ou réticulosarcome,
- évolution dans un tableau simulant une leucémie lymphoblastique ou une maladie de Hodgkin.

Récemment à Naples GERMINI et DOTTA en 1954 ont publié un cas de Brill-Symmers qui s'est terminé en leucémie aiguë polymorphe.

Mais des modalités évolutives favorables ont été signalées :

— BRUCK a publié l'observation d'un malade chez lequel le processus malin a régressé par sclérose du ganglion.

— SYMMERS signale un autre cas où les adénopathies disparaissent après s'être fistulisées et vidées spontanément.

Les cas sont exceptionnels il faut bien le dire, mais beaucoup plus fréquentes sont les guérisons enregistrées dans les formes localisées, comme nous l'avons déjà indiqué.

Nous avons vu que les atteintes isolées de certains organes pouvaient, ou bien se généraliser assez rapidement, ou bien demeurer tel durant des périodes très longues, ne réci-

divant pas après l'ablation, et qui feraient douter de la malignité de l'affection. On peut expliquer de plusieurs façons ces apparentes guérisons qui constituent un argument pour les partisans de la théorie toxi-inflammatoire.

— Tout d'abord quand on connaît les difficultés du diagnostic histologique du Brill-Symmers, avec certaines hyperplasies inflammatoires ; on peut penser que dans certains cas, le diagnostic était erroné.

— D'autre part, les rémissions peuvent durer un temps très long, et le manque de recul fait alors trop hâtivement taxer de guérison ce qui n'est qu'un répis transitoire. Le cas de POWELL est typique : disparition spontanée d'un ganglion cervical, 3 ans plus tard il ne demeure qu'un ganglion qui sera enlevé 20 ans plus tard.

On a signalé des récides 6 ans après intervention ou radiothérapie.

— Mais si l'on considère les deux stades histologiques évolutifs, on peut penser que certains malades restent indéfiniment au premier stade d'hyperplasie. C'est du moins l'opinion de SYMMERS : c'est aussi celle de COHEN et BERGSTROM qui admettent la réversibilité de ce stade hyperplasique. Au contraire DEELMAN et VETT rejetant ces deux stades proposent comme explication l'existence de formes à potentiel de malignité bien différent. Ainsi la maladie de Brill-Symmers pourrait aux dires de ces auteurs persister des années au stade bénin et même parfois être compatible avec une durée de vie normale. Pour notre part, nous ne rejetons pas à priori la possibilité de guérison mais nous admettons que les cas authentiques, dûment vérifiés par une biopsie interprétée par un personnel qualifié, s'ils existent, sont exceptionnels.

APRÈS TRAITEMENT

Nous avons vu que les différents traitements appliqués et en particulier l'ablation d'un ganglion ou d'une rate ainsi que la radiothérapie permettaient de longues survies, et à ce sujet il faut signaler que les cas marqués par l'atteinte d'un ou deux territoires ganglionnaires évoluent beaucoup moins vite que les formes d'emblée généralisée ; quant aux formes spléniques pures elles semblent avoir un meilleur pronostic.

Nous avons vu aussi que la radiothérapie aboutissait en général à une fonte rapide, même spectaculaire des tumeurs.

et que cette sensibilité extrême, non seulement permettait d'affirmer l'absence de dégénérescence, mais encore constituait un élément diagnostique important selon certains auteurs.

Au contraire la résistance aux rayons fait redouter cette transformation. Mais il est difficile de l'affirmer, car nous l'avons dit la ponction peut très bien passer à côté de la zone intéressée par le processus, ou bien porter sur un ganglion indemne de toute dégénérescence. Enfin la rupture de la barrière lymphocytaire est un signe formel pour SYMMERS mais nié par DEELMAN et VETTE.

On voit donc que l'évolution de la maladie de Brill-Symmers est imprévisible et cette grande variabilité, jointe à l'existence de régressions spontanées a fait douter de la véritable efficacité du traitement. En effet, devant des survies de 6 à 9 ans sans traitement, certains auteurs se sont demandés si la thérapeutique pouvait vraiment leur apporter des chances de survies nettement plus longues.

Quoiqu'il en soit, devant cette incertitude actuelle, un traitement radical le plus rapidement possible est la seule attitude qu'il convient d'adopter.

VIII

Diagnostic et Nosologie

Le tableau clinique n'ayant rien de caractéristique en lui-même, on ne peut que soupçonner tout au plus le lymphome giganto-folliculaire devant certaines particularités, mais la rareté de l'affection fait que l'on pense d'abord, devant l'un quelconque des tableaux, aux maladies plus fréquentes. La seule façon de pouvoir affirmer le Brill-Symmers, c'est de pratiquer une biopsie ganglionnaire ou splénique ou de toute autre tumeur localisée. On pourrait donc multiplier à l'infini les causes d'erreur et passer en revue une grande partie de la pathologie. Nous nous contenterons de citer les maladies le plus souvent invoquées devant l'un quelconque des aspects cliniques de l'affection.

I. — FORME SPLÉNO-ADNÉO-MÉGALIQUE

C'est le diagnostic d'un syndrome lymphadénique.

Nous étudierons dans cette partie le diagnostic d'un tableau de polyadénopathie, car la bonne tolérance d'un ganglion isolé, sa croissance lente et son absence de retentissement sur l'état général font que bien souvent le malade n'y prête guère attention et quand il vient consulter il est rare qu'on ne retrouve un ou plusieurs autres ganglions. Et la présence d'une rate modérément augmentée de volume ou son absence ne modifie guère les éléments du diagnostic.

Les leucoses.

Il est en général assez facile d'éliminer une leucose aiguë : l'absence de température, de retentissement sur l'état général qui est bon, la formule sanguine, la durée d'évolution sont autant de facteurs tranchant le problème.

Mais la question se complique quand on se rappelle les cas où un lymphome typique a évolué à la période terminale en leucémie aiguë (GERMINI, DOTTA) ; et la ressemblance s'accroît de façon frappante dans les formes foudroyantes de la maladie ou dans certains épisodes transitoires.

Il faut signaler la curieuse observation de ANDEY et SCHWITZ. Le début clinique et hématologique est celui d'une leucose aiguë : adénopathies multiples, température, angine ulcéro-nécrotique, gingivite hémorragique, leucocytose à 42.000 avec 75 % de lymphocytes anormaux retrouvés dans la moelle ; mais pas d'anémie ni thrombocytopénie. Les signes cèdent spontanément en 15 jours et ce n'est que 3 ans plus tard que le diagnostic de Brill-Symmers fut porté sur une biopsie ganglionnaire. La maladie avait donc fait un épisode leucémique aigu transitoire au début de l'affection.

La formule sanguine permet d'éliminer une leucémie lymphoïde à laquelle on pense très souvent. Mais plusieurs faits peuvent compliquer le problème. Tout d'abord une formule normale ne permet pas d'éliminer une cryptoleucose, il faudra pousser plus avant les examens, pratiquer un myélogramme, au besoin une ponction splénique, une biopsie ganglionnaire pour résoudre la question. D'autre part, nous avons signalé la possibilité de leucocytose élevée avec lymphocytose atypique (ROSENTHAL et DRËSKIN) évoluant sous forme de poussées leucémiques. Dans ce cas, le problème est ardu, mais la présence dans le sang de cellules anormales, quel que soit leur taux ne veut pas dire forcément leucémie. Le myélogramme peut être impuissant lui-même à résoudre la question, car la ponction d'un follicule médullaire sera une raison de plus de croire en une leucose. Il faudra avoir recours une fois de plus à la biopsie.

Devant ces faits déroutants, certains auteurs n'ont pas hésité à parler d'association. Il est donc intéressant d'essayer de préciser les rapports entre les deux affections :

— Nous avons vu que le lymphome giganto-folliculaire peut s'accompagner de leucocytose avec lymphocytose. (Mais les chiffres dépassent rarement 10 à 20.000 et les hyperleucocytoses à 40 ou 50.000 sont exceptionnelles ; la lymphocytose n'atteint pas les pourcentages d'une véritable leucose lymphoïde).

— Nous avons retrouvé 9 observations qui se sont terminées dans un tableau de leucémie lymphoïde. Le diagnostic a été porté soit devant les modifications sanguines (un d'entre eux avait une lymphocytose à 98 %) soit devant les lésions ganglionnaires (à l'autopsie de l'un d'eux on retrouve de vastes nappes d'infiltration leucémique). Une observation

encore plus caractéristique, avait une lymphocytose importante sanguine mais aussi médullaire avec formes jeunes et qui persista jusqu'à la mort, alors que la splénectomie avait montré des lésions indiscutables de Brill-Symmers. Une autre fois ce n'est que la biopsie splénique qui fit admettre une participation leucosique.

— Par contre, il est exceptionnel de voir apparaître dans l'évolution d'une leucémie chronique des signes d'hyperplasie folliculaire avec transformation sarcomateuse.

Tous ces cas appellent les remarques suivantes :

— Les hyperleucocytoses rencontrées dans le Brill-Symmers n'atteignent jamais les chiffres considérables des véritables leucémies, en particulier il n'a jamais été signalé de taux dépassant les 100.000 comme cela est fréquent dans les leucoses typiques.

— Les formes jeunes sont rarement retrouvées.

— Les lésions anatomiques ont un aspect bien particulier dans la leucémie : très vite le ganglion est homogénéisé sans que l'on observe un stade préalable d'hyperplasie folliculaire (bien que cette dernière soit signalée par BANTI, BEZANCON et plus récemment par CALLENDER mais sans jamais de multiplication folliculaire), et l'aspect des centres est sombre formé de cellules tassées avec absence de centres germinatifs, et d'emblée l'état de la pulpe, des sinus, et des parois vasculaires est différent car infiltré de nombreux lymphocytes.

— Enfin dans les observations rapportées les lésions leucémiques sont toujours associées à une hyperplasie folliculaire importante, avec souvent dégénérescence sarcomateuse.

En conclusion, il faut admettre que durant son évolution et surtout pendant sa période de transformation en lymphosarcome, la maladie de Brill-Symmers peut présenter des aspects histologiques évoquant la leucose chronique, mais il existe toujours à côté, des lésions giganto-folliculaires typiques résiduelles, même lors de la dégénérescence sarcomateuse. On ne peut donc admettre la transformation en leucémie lymphoïde. Et si l'on était tenté malgré tout de faire un rapprochement c'est plutôt avec ces aspects à mi-distance entre leucose et sarcome, telle la leucosarcomatose de Sternberg, que l'on serait tenté de le faire.

C'est un peu l'opinion de BOUSSER qui admet la transformation leucosique, dans 5 % des cas environ, contemporaine de la phase de dégénérescence sarcomateuse, mais selon

cet auteur cette évolution mériterait davantage le nom de leucosarcomatose.

La maladie de Hodgkin.

C'est celle que l'on invoque le plus souvent devant le tableau clinique. La splénomégalie, les troubles cutanés, le prurit sont autant de signes trompeurs. L'absence de température est plus en faveur du lymphome giganto-folliculaire, mais elle peut n'apparaître que très tardivement dans le Hodgkin. L'âge n'a pas de valeur car il est à peu près le même dans les 2 cas, les lésions osseuses et surtout les adénopathies médiastinales et les images pulmonaires semblent beaucoup plus en faveur du Hodgkin. De même la dureté des ganglions et leur asymétrie manifeste. Par contre, les adénopathies cervicales ou axillaires n'ont pas valeur, mais celles épitrochléennes, humérales ou rétrocrurales sont peu fréquentes comme localisation de début d'un Hodgkin.

Au total, à la fin de l'examen clinique on ne trouve aucun signe qui permette d'écarter l'une ou l'autre maladie, si ce n'est la question de fréquence : le Brill-Symmers est environ 5 fois plus rare que le Hodgkin. Il faut cependant noter que l'enfant est un peu plus fréquemment atteint dans la maladie de Hodgkin, c'est ce que tente de prouver la publication de CRAVER qui a pu réunir personnellement 8 cas concernant des enfants de 2 à 14 ans ; mais dont seulement 17 % ont dépassé 5 ans de survie ; et à ce sujet l'auteur pense que dans la maladie de Hodgkin comme dans la maladie de Brill-Symmers l'apparition des adénopathies superficielles est très souvent précédée de manifestations ganglionnaires abdominales.

Malgré toutes ces nuances, il faut demander à des examens supplémentaires d'apporter l'élément de certitude.

Mais le plus souvent ni la formule sanguine ni le myélogramme ne pourront nous le donner. En effet dans les deux affections des poussées lymphoïdes peuvent se rencontrer.

L'éosinophilie fréquemment invoquée en faveur de la maladie de Hodgkin peut être discrète ou absente et elle peut se rencontrer dans le lymphome : CURRIE l'a rencontrée une fois, GALL et MALLORY trois fois. Enfin l'importance des lésions cutanées peut gêner l'interprétation de cette éosinophilie.

Donc là encore il faut se rabattre sur la biopsie, mais en l'absence d'aspect typique de lymphome giganto-folliculaire, l'absence de cellule de Sternberg n'élimine pas le Hodgkin et certains auteurs ont décrit dans le lymphome au stade de sarcome à cellules polymorphes, des cellules géantes multinuclées qu'il ne faut pas confondre avec la cellule de Sternberg. Comme à propos des leucoses, l'ensemble de ces faits

déroutants explique que là aussi on puisse invoquer l'association.

Il en résulte que les rapports avec la maladie de Hodgkin sont très complexes et leur interprétation des plus difficiles. Plusieurs aspects peuvent se voir.

a) SOIT ASSOCIATION.

SYMMERS le premier, en 1938 a rapporté 6 cas de lymphome giganto-folliculaire associés à des lésions histologiques relevant d'après lui d'un processus hodgkinien. Sur un ganglion il avait découvert une transformation en lymphoblastosarcome, mais sur d'autres plages voisines la prolifération du tissu conjonctif, des cellules géantes quelques éosinocytes évoquaient la forme sarcomateuse de la maladie de Hodgkin. Il avait interprété ces faits en faveur d'une greffe secondaire d'une maladie de Hodgkin sur un lymphome en voie de dégénérescence sarcomateuse. D'autres fois l'aspect histologique d'un ou plusieurs ganglions est nettement évocateur du Brill-Symmers, mais les coupes d'un autre ganglion évoquent la maladie de Hodgkin.

SYMMERS assimile ces cellules géantes à des mégacaryocytes venus de la moelle par un processus embolique. D'ailleurs un certain nombre d'auteurs américains assimilent la cellule de Sternberg à un mégacaryocyte.

En réalité dans la plupart des cas analysés il s'agit de lymphome giganto-folliculaire au stade d'évolution sarcomateuse, et il est permis de se demander si ces cellules géantes ne sont pas des cellules réticulo-sarcomateuses. D'autre part on ne retrouve pas sur les coupes les éléments du granulome malin de la lymphogranulomatose, et, si la trame conjonctivo-fibroblastique est très développée, jamais par contre on ne voit de cellules neutrophiles ou de plasmocytes ; les cellules géantes ne semblent pas remplir tous les critères exigés pour en faire de véritables cellules de Sternberg. Enfin l'éosinophilie fait souvent défaut et nous avons vu qu'elle pouvait se manifester aussi bien dans le ganglion que le sang et la rate de certains Brill-Symmers. (FERRATA et INTROZZI).

A la lecture de ces faits, on s'aperçoit que le diagnostic de maladie de Hodgkin a été affirmé avec un peu de facilité, on n'a pas été assez exigeant dans l'appréciation des critères histologiques. Aussi plutôt que d'affirmer l'association, il semblerait plus logique d'invoquer un aspect un peu particulier de dégénérescence sarcomateuse.

b) SOIT SUCCESSION.

Un autre aspect du problème est réalisé par certaines observations de SYMMERS et de TEDESCHI et CARNICELLI. L'évo-

lution se fait en trois stades : un ganglion cervical au début avec aspect typique de Hodgkin. Lui fait suite un épisode hémolytique avec splénomégalie, la splénectomie ne montre qu'un aspect banal de rate d'hypersplénisme. Mais en troisième lieu : efflorescence ganglionnaire avec une structure giganto-folliculaire et même rupture et confluence des follicules. Cependant il est possible en certaines zones de retrouver des lésions de lymphogranulomatose maligne. Bien avant eux, LONGCOPE en 1903 décrivait des cas de maladie de Hodgkin dans lesquels on retrouvait une hyperplasie des follicules.

SYMMERS est catégorique dans ses conclusions : il existe au début des deux affections un stade commun d'hyperplasie folliculaire. Mais alors qu'elle persiste dans le lymphome, elle n'est que transitoire dans le Hodgkin, et selon lui il existe donc bien une véritable association.

VETTE propose une autre explication : il s'agit d'une réticulose folliculaire réactionnelle de voisinage analogue à celle décrite au niveau des ganglions au contact de certains tumeurs malignes.

En réalité la majorité des auteurs s'accordent bien pour reconnaître qu'à l'extrême début du Hodgkin il existe une hyperplasie mais sa discrétion ne rappelle en rien le lymphome giganto-folliculaire, il est toujours possible de reconnaître la structure ganglionnaire et, très vite survient l'hyperplasie nivelante (HEVALLIER) qui efface toute l'architecture ganglionnaire.

Si l'on ne peut nier l'hyperplasie folliculaire au cours du Hodgkin, on ne peut cependant pas admettre la coexistence des deux affections, c'est du moins l'opinion actuelle de la plupart des auteurs français qui affirment qu'aucune observation n'est venue prouver de façon formelle la transformation d'un lymphome giganto-folliculaire en maladie de Hodgkin. C'est aussi l'opinion compétente de GALL, MORISSON et SCOTT : il n'y a pas de transformation réelle, ce n'est qu'une interprétation erronée des cellules géantes au stade de sarcome polymorphe que l'on a taxées trop hâtivement de cellules de Sternberg.

En conclusion.

— Il existe des aspects histologiques d'interprétation difficile.

— Mais il s'agit toujours de l'une ou de l'autre affection et jamais de la transformation ou de l'association de ces deux maladies. Aussi répétons-le, les cellules géantes, le développement conjonctivofibroblastique au cours du Brill-Symmers, n'est pas plus un signe de lymphogranulomatose maligne que l'hyperplasie de début du Hodgkin n'est en faveur d'un stade transitoire de lymphome.

Les sarcomes ganglionnaires.

Leur parenté avec la maladie de Brill-Symmers est évidemment très étroite, puisqu'à un stade plus ou moins tardif le lymphome se transforme en un sarcome ce qui justifie l'appellation de « présarcome » que certains auteurs donnent au Brill-Symmers. Mais dans sa phase initiale d'hyperplasie folliculaire, l'affection n'est pas ou n'est pas encore un sarcome. Il convient donc de la différencier.

Du point de vue histologique, on peut grouper les sarcomes en :

- Fibrosarcome (exceptionnel)
- Lymphoblastosarcome
- Lymphocytosarcome
- Réticulosarcome
- Histiocytosarcome (réalisant un réticulosarcome hautement différencié).
- Plasmocytosarcome (très rarement isolé).

La maladie de Hodgkin elle-même, par la richesse de ses ganglions en cellules de Sternberg revêt souvent sur les coupes un aspect de sarcome très proche du réticulosarcome ou de l'histiocytosarcome.

Quels sont les éléments cliniques qui peuvent permettre le diagnostic ?

— L'âge a un certain intérêt : nous avons vu la rareté du lymphome giganto-folliculaire chez l'enfant, il faut l'opposer à la fréquence du lymphoblastosarcome (récemment MAXWELL en a rapporté 12 cas chez l'enfant) et du lymphocytosarcome dont le début se fait dans 11 à 20 % des cas avant 20 ans selon GALL et MALLORY. (Les 7 observations de CRAVER s'échelonnaient de 3 à 15 ans).

— Le siège est bien souvent identique, en effet les deux affections ont une prédilection pour les régions cervicales, inguino-crurales ou sus-claviculaires. Cependant le début axillaire et surtout épitrochléen est très rare dans le sarcome. Par contre c'est l'inverse pour les ganglions médiastinaux.

— L'aspect du ganglion peut intervenir. En effet, dans le sarcome son augmentation de volume est peut-être un peu plus rapide ainsi que l'apparition de ses titres de malignité : cette tumeur volumineuse, dure, bosselée, noyée dans un œdème cellulaire estompant ses contours, va envahir les tissus voisins donnant d'énormes masses multilobées adhérent à la peau qui s'ulcère, tandis qu'apparaissent des signes de compression, cependant que l'état général décline très

rapidement. Ces caractères peuvent s'observer dans le Brill-Symmers mais seulement au stade tardif de dégénérescence. Cependant certains ganglions sarcomateux gardent très longtemps une apparence banale qui les fait ressembler étrangement au lymphome.

— Un autre caractère important est l'évolution de l'affection beaucoup plus rapide dans le sarcome car près de 70 % des sujets ne dépassent pas le cap des 2 ans. Enfin si le sarcome peut chez l'adolescent faire des flambées, avec atteinte des autres territoires lymphatiques, ces tableaux sont très rares, la tendance au ganglion localisé est beaucoup plus marquée. Le Brill-Symmers se distingue donc par son caractère multicentrique.

L'hémogramme a moins d'intérêt. Il est en effet normal dans les sarcomes ganglionnaires purs. Tout au plus une petite anémie avec leucocytose et polynucléose neutrophile légère peuvent se voir. Au contraire les formes avec splénomégalie et hypersplénisme ont une anémie plus marquée avec leucopénie thrombocytopénie tout comme dans le Brill-Symmers.

D'un diagnostic plus facile sont les tableaux avec éosinophilie importante, ou ceux avec myélocytose et érythroblastose dans les cas de sarcomes généralisés avec atteinte osseuse. La forme particulière de leucosarcomatose est d'un diagnostic plus aisé aussi car à la leucocytose sanguine s'ajoute la présence de cellules anormales, exceptionnellement de type sarcomateux, le plus souvent de type lymphoblastique mais toujours fortement altérées par rapport à l'aspect des cellules normales ; la moelle elle-même est du type leucosique.

Enfin le sarcome est très sensible aux rayons X, le lymphome dégénéré l'est beaucoup moins, parfois pas du tout. Ces différences cliniques sont le plus souvent suffisantes pour trancher la question. Bien que la thérapeutique emploie ses mêmes armes dans les 2 cas, il est cependant du plus haut intérêt quant au pronostic de faire ce diagnostic car nous l'avons vu, les délais d'évolution sont bien différents. Plus tard, lorsque le lymphome s'est transformé en un sarcome, la distinction offre moins d'intérêt car à ce stade, il ne s'agit que d'une différence d'ordre histologique ; on a affaire dans les deux cas à une tumeur dont le traitement est identique, mais là encore le Brill-Symmers peut permettre d'espérer une plus longue survie.

Le tableau clinique est pratiquement le même dans ces deux variétés de sarcome, si ce n'est parfois la notion d'un début ancien en faveur du Brill-Symmers. Aussi faut-il faire appel à l'histologie. La ponction ganglionnaire du sarcome montrera une hyperplasie avec monstruosité cellulaire et

monomorphisme cellulaire, ou tout au moins la nette prédominance d'un type de cellules, avec cependant des anomalies du cytoplasme et du noyau dans sa taille, sa forme, ses divisions et surtout l'énormité de ses nucléoles pouvant occuper 1/3 de la surface cellulaire. La biopsie d'un tel ganglion révèle la transformation profonde de la structure, l'envahissement précoce de la capsule, sa disparition même ainsi que celle de la trame réticulée, l'hyperplasie et l'anarchie cellulaire avec des cellules monstrueuses et des mitoses fréquentes et atypiques. Suivant la lignée prédominante on pourra faire le diagnostic du type histologique du sarcome.

Dans le cas de Brill-Symmers, on retrouve cet aspect sarcomateux avec cependant des mitoses un peu moins fréquentes. Pour affirmer l'origine giganto-folliculaire, il faut alors rechercher quelques petits lymphocytes vestiges des centres clairs, une compression persistante des fibrilles argentophiles. Mais à un stade très tardif tout point de repère a disparu, le ganglion s'est homogénéisé et ce n'est qu'un aspect de sarcome polymorphe qui pourra faire penser à l'hyperplasie folliculaire primitive, ce mélange cellulaire sera alors le meilleur élément distinctif, son absence en cas de réticulo ou lymphosarcome peut rendre le diagnostic impossible.

Enfin très rarement devant un aspect de réticulosarcome, la découverte des éléments d'un granulome, en particulier une éosinophilie pourra permettre à un œil exercé de distinguer un Hodgkin à forme sarcomateuse d'avec un lymphome dégénéré.

Adénopathie cancéreuse métastique.

Le tableau clinique le plus évocateur est réalisé par un ganglion de gros volume très dur douloureux et fixé. Il est au début isolé mais assez vite plusieurs éléments s'hypertrophient de la taille d'une noisette à une amande. Leur siège favori est la région cervicale, axillaire ou inguinale. La rapidité d'évolution, la fréquence des troubles de compression, des œdèmes parfois considérables, de l'ulcération cutanée ont vite fait de mettre l'accent sur la tumeur. Dans certains cas les phénomènes douloureux revêtent un aspect paroxystique à type de névralgies cervico-faciales dans le cas de siège cervical, obturatrices ou sciatique dans le type pelvien. L'examen clinique va retrouver un élément capital pour le diagnostic c'est la tumeur primitive qui siège dans le territoire tributaire du ganglion hypertrophié. Il s'agit soit d'une tumeur du revêtement cutané, (mélanome le plus souvent) ou des muqueuses, (lèvre, œsophage, canal anal) ou du paren-

chyme glandulaire (testicule, thyroïde, sein). Mais l'adénopathie peut être d'aspect banal, le cancer peut siéger en une région difficilement accessible et même ne survenir que plusieurs mois ou années après l'apparition ganglionnaire (M. DARGENT cite le cas d'une adénomégalie cervicale qui a précédé de trois ans l'installation d'un cancer de l'épiglotte). Aussi convient-il de faire appel à la ponction ganglionnaire qui permet habituellement d'affirmer le cancer épithélial et même parfois de préciser la nature de l'épithélioma primitif surtout dans les cas de nævo-carcinome. De toute façon une recherche soignée à l'aide de spécialistes, en découvrant la tumeur primitive permettra de rapporter le ganglion à sa véritable cause. Mais dans certains cas où le ganglion ne contre-indique pas l'ablation de l'épithélioma, on aura parfois la surprise de constater que cette tumeur était en réalité un lymphome localisé comme la chose s'est passée en particulier dans le cas de localisation amygdalienne ou rectale.

Adénopathies tuberculeuses.

Dans leur aspect de lymphadénie tuberculeuse, elles peuvent être une cause d'erreur. Les adénopathies ont la même topographie prédominant au cou, aux aisselles et à l'aîne, les mêmes caractères de fermeté et d'indolence. Mais elles ne deviennent pas volumineuses, n'entraînent pas de troubles de compression, surviennent de préférence chez l'adolescent, la rate est rarement hypertrophiée. La découverte d'une ancienne cicatrice d'écrouelle présente un certain intérêt. Surtout la cuti-réaction est franchement positive : c'est là un des meilleurs éléments diagnostiques. La ponction en retirant un peu de caséum du ganglion résoudrait le problème, mais c'est exceptionnel et le plus souvent ne montre que des lymphocytes accompagnés de rares histiocytes. Le dernier mot revient alors à la biopsie qui montre des amas caséux entourés de réactions scléreuses, bien que les cellules caractéristiques de Langhans et les B.K. peuvent manquer et il reste des cas, rares d'ailleurs, où devant une cuti-réaction positive il pourra être utile de s'aider de l'action de la streptomycine ou de l'isoniazide pour affirmer un diagnostic hésitant.

La maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

La lymphogranulomatose bénigne prête beaucoup moins à discussion. Les atteintes médiastinales et pulmonaires sont beaucoup plus fréquentes. L'image histologique du ganglion avec ses cellules histiocytaires épithélioïdes, les sarcoïdes

cutanés et leur aspect permettent une identification assez facile.

La mononucléose infectieuse.

Elle peut-être une cause d'erreur, lorsque manque l'angine initiale, mais elle réalise des adénopathies fébriles avec forte monocytose et réaction de PAUL et BUNNEL positive. Cette réaction nous l'avons vu est toujours négative dans le Brill-Symmers.

Si l'hyperplasie des centres germinatifs, une compression marquée des sinus peuvent prêter à confusion, par contre la persistance de l'aspect normal du ganglion, la prolifération des cellules de la pulpe et des parois vasculaires très marquée, la fréquence des mitoses et surtout l'abondance des grands mononucléaires truffant plus ou moins tout le parenchyme permettent l'identification de la mononucléose infectieuse.

La lympho-réticulose bénigne d'inoculation.

La maladie des griffes de chat donne un tableau peu ressemblant. L'adénopathie est localisée, fébrile avec périadénite, tendance nette à la suppuration. La découverte d'une porte d'entrée et l'intradermo-réaction à l'antigène spécifique assurent le diagnostic.

La syphilis.

Elle peut coexister avec un lymphome giganto-folliculaire (cas de CHAMBERS chez un syphilitique avéré).

La brucellose

Elle ne se discute guère.

Signalons enfin qu'on a pu prendre un ganglion inguinal pour une maladie de NICOLAS-FAVRE.

II. — FORME SPLÉNOMÉGALIQUE ISOLÉE

Devant un tableau de grosse rate associé ou non à des signes d'hypersplénisme, il faudra savoir éliminer :

— La leucose myéloïde chronique.

La splénomégalie résume presque toute la maladie. Mais la formule sanguine avec son hyperleucocytose et sa formule de myélocytose bigarrée rend le doute impossible après l'hémogramme.

— La maladie de HODGKIN et la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN peuvent se manifester pendant de longs mois par une splénomégalie isolée. Mais il est rare que dans la suite n'apparaisse un ganglion dont la biopsie fera le diagnostic.

— La leucémie lymphoïde dans sa forme splénique pure est extrêmement discutée (CROIZAT).

— La forme splénomégalikue de la maladie de Biermer est reconnue facilement par son anémie importante et ses cellules caractéristiques. De même l'examen de sang élimine les polyglobulies, et les splénomégalies érythroblastiques.

— Une syphilis ou une tuberculose de la rate sont parfois plus difficiles à écarter car les résultats du splénogramme sont loin d'être caractéristiques, plus utiles seront les antécédents, une autre localisation. Le traitement d'essai dans le cas de tuberculose n'a pas de valeur car le plus souvent inefficace.

— Il faudra éliminer aussi une rate parasitaire, paludisme chronique, kala-azar, bilharziose, un kyste hydatique, un sarcome de la rate, une maladie de GAUCHER.

— En fait, assez souvent cette splénomégalie s'accompagne comme nous l'avons vu d'hémorragies avec anémie légère et neutropénie. On s'attardera peu au diagnostic de splénomégalie neutropénique qui groupe un ensemble de faits disparates sans traduction histologique autonome et qui correspond davantage à un processus physio-pathologique d'origine diverse qu'à une véritable entité clinique nettement individualisée. L'existence de phénomènes purpuriques ou d'un ictère de type hémolytique avec des tests sanguins d'hémolyse devront être rattachés à leur véritable cause qui est l'hypersplénisme et non à un purpura essentiel ou à une maladie hémolytique. De même l'absence de manifestations articulaires écartera la possibilité d'un syndrome de FELTY.

En fait l'erreur la plus fréquente est de porter le diagnostic de syndrome de BANTI, tout l'autorise : la splénomégalie, les hémorragies, la leucopénie, la thrombopénie, l'hépatomégalie. C'est celui qui fut porté dans le cas que nous rapportons. Pourtant l'incertitude qui règne dans ce domaine ne devrait faire admettre la possibilité d'un tel syndrome qu'avec beaucoup de circonspection.

Ce n'est que l'apparition ultérieure d'un ganglion, ou la splénectomie, décidée devant l'importance des hémorragies qui rétabliront le diagnostic.

III. — FORMES LOCALISÉES

Lorsque l'affection se localise à une partie de l'organisme, elle peut donner lieu à des erreurs innombrables suivant le siège exact. Il faudrait, en effet, passer en revue le diagnostic de toutes les tumeurs abdominales, médiastinales, médullaires.

Il faudrait : devant une localisation rectale, éliminer toutes les autres tumeurs du rectum ; devant une forme appendiculaire, éliminer une appendicite, une adénite mésentérique ; devant une localisation oculaire discuter les lymphomes bénins oculaires ; devant une exophtalmie, éliminer les autres causes possibles.

Mais en présence de tous ces tableaux, si l'examen clinique n'a pas révélé en outre une rate ou un ganglion hypertrophié dont on pourrait faire la biopsie, le diagnostic est impossible. D'ailleurs dans ces cas on ne pense jamais au Brill-Symmers, ce n'est que l'ablation de la tumeur et son examen histologique qui donneront la clef du problème.

IV. — FORMES INFANTILES

Elles ne donnent pas lieu à des problèmes particuliers. En effet le tableau clinique n'offre pas de manifestations singulières, puisque l'aspect réalisé peut être celui d'une localisation appendiculaire découverte à l'examen histologique, ou celui d'une adénopathie localisée ou généralisée. Aussi les mêmes erreurs que chez l'adulte peuvent être commises dans l'interprétation de ces ganglions ou de cette rate hypertrophiée, et l'on pense d'autant moins au lymphome giganto-folliculaire, qu'on le sait exceptionnel à cet âge.

La splénomégalie pourrait en outre faire discuter une maladie de surcharge telle la maladie de GAUCHER ou la maladie de NIEMANN-PICK, mais, dans le cas que nous rap-

portons, l'importance des signes d'hypersplénismes faisait écarter ces possibilités, et s'orienter vers une affection sanguine ou vasculaire.

Diagnostic anatomo-pathologique.

La biopsie, nous l'avons répété, est le seul moyen de faire le diagnostic, mais elle peut elle-même donner lieu à des difficultés d'interprétation nécessitant le concours d'histologistes entraînés.

1. LÉSIONS GANGLIONNAIRES.

Nous avons vu la peine que l'on avait parfois à distinguer la maladie de BRILL-SYMMERS d'avec certains aspects histologiques réalisés par une leucose, une lymphogranulomateuse maligne, un sarcome ou même les nodules épithélioïdes d'une tuberculose ganglionnaire. Toutes ces affections cependant ne donnent pas de véritables follicules.

Mais l'hyperplasie folliculaire n'est pas l'apanage exclusif du lymphome gigantomalliculaire. Des adénites inflammatoires aiguës peuvent la réaliser mais à un léger degré et de façon transitoire. Cet aspect a été retrouvé dans certains cas de mononucléose infectieuse, de syphilis ou de tuberculose ganglionnaire, mais il ne résiste pas à un examen soigneux des coupes.

Adénopathies inflammatoires chroniques non spécifiques.

Elles représentent peut-être les cas les plus difficiles à différencier du point de vue histologique, il faut étudier minutieusement chaque élément. BAGGENSTOSS et HECK, dans un travail patient mais précieux que nous empruntons à un article de CHEVALLIER, ont établi un tableau comparatif des signes distinctifs.

Maladie de Brill-Symmers :

1. Les follicules sont très larges.
2. Taille uniformément grosse.
3. Follicules nombreux, très serrés, tendance à la fusion.
4. Atteinte de tout le ganglion avec prédominance dans la médullaire.
5. La pulpe est constituée de cellules étroitement entassées.
6. Le réticulum est condensé.
7. Les sinus sont oblitérés avec une prolifération modérée des cellules réticulaires.

Hyperplasie simple :

1. Les follicules sont plus petits.
2. Taille variable.
3. Follicules moins nombreux, plus dispersés, sans fusion, mais à distance.
4. Atteinte exclusive de la corticale.
5. La pulpe est constituée de cellules éparses.
6. Le réticulum est lâche.
7. Les sinus sont ouverts, souvent même dilatés, avec prolifération marquée des cellules réticulaires.

Les auteurs insistent sur la formation de collagène et même de sclérose dans l'hyperplasie, chose que l'on n'observe jamais dans le lymphome. Parfois la distinction peut être extrêmement délicate surtout si la biopsie a porté sur un ganglion d'apparition récente (CHEVALLIER) et il faudra alors refaire de nouvelles biopsies quelque temps plus tard. Enfin, à ce tableau comparatif, DEELMAN et VETTE ajoutent quelques autres caractères distinctifs qui selon eux ne se verraient jamais dans le lymphome :

— la présence de grands macrophages réalisant un aspect histologique « en ciel étoilé » qu'ils appellent « starry sky cells » ;

— épaississement de la bordure folliculaire en dôme ;

— réunions dans certains centres de zones de prolifération et de zones de dégénérescence.

2 LÉSIONS SPLÉNIQUES.

Elles sont à peu de chose près la copie des lésions ganglionnaires mais moins nettement individualisées, ce qui rend l'interprétation des coupes beaucoup plus délicate. L'examen du tissu splénique est parfois fait un peu rapidement, on recherche surtout les signes histologiques qui sont en faveur du diagnostic initial, le plus souvent un syndrome de Banti, on s'attarde sur les preuves de congestion de la pulpe et l'on minimise la présence de follicules. Ce fut le cas pour l'enfant dont nous rapportons l'observation. L'hypothèse d'un lymphome giganto-folliculaire n'est pas retenue et l'on néglige un ganglion, trompé par son ancienneté, ganglion qui pourtant se révélera plus tard la clef du diagnostic.

Pourtant si l'on a soin de penser au lymphome malgré le jeune âge, malgré l'absence de ganglions, si l'on a la patience de rechercher sa prolifération folliculaire, on constate qu'il ressemble peu à l'aspect de la rate dans les syndromes de BANTI. Ils n'ont en commun que la congestion de la pulpe ; bien qu'il ne soit pas rare au début du syndrome de BANTI de trouver une légère hyperplasie folliculaire, BANTI l'avait déjà lui-même signalée.

Les lésions des rates du type Banti ou celles des thrombocytopénies hémorragiques ont été bien étudiées, en particulier par POLLAK et BRAIER. L'hypertrophie folliculaire est peu importante et les centres clairs ont tendance à disparaître ; ils ne contiennent que peu ou pas d'histiocytes argentophiles qui sont au contraire augmentés en nombre dans le lymphome giganto-folliculaire. D'autre part, la séparation de la couronne lymphocytaire du follicule d'avec le reste du tissu pulpaire enflammé, se fait sans démarca-

tion très nette. La pulpe rouge est presque toujours plus ou moins modifiée par la sclérose cordonale de MÉNÉTRIÉ-GAUKLER : très souvent aussi, on retrouve des altérations vasculaires évidentes réalisant les nodules de GANDY-GAMMA, et une évolution scléreuse marquée de certains follicules. Enfin, il existe des zones de dégénérescence et des infiltrations neutrophiles.

Tout ceci ne ressemble pas beaucoup aux lésions du lymphome.

Les causes d'erreur que nous avons citées à propos de l'examen du ganglion peuvent se retrouver aussi dans l'étude des coupes spléniques. Mais les aspects réalisés par une leucose, un sarcome, un Hodgkin sont beaucoup plus homogènes, de même les hyperplasies tuberculeuses ou spécifiques ne prêtent guère à confusion. Dans les tableaux d'hypersplénisme il faudra rechercher l'absence de développement des cellules réticulaires et des fibres de réticuline, le peu d'importance des figures de phagocytose pour éliminer un hypersplénisme d'autre origine.

En conclusion de ce chapitre, nous dirons que si l'hésitation est permise, il est rare qu'elle persiste longtemps, si l'on veut bien se souvenir que tout ganglion, toute splénomégalie qui existe depuis longtemps et qui ne contient que des follicules gros mais non énormes, n'est pas un lymphome giganto-folliculaire.

NOSOLOGIE

Après l'étude que nous avons faite des discussions soulevées depuis près de 30 ans par le problème de l'étiologie et du diagnostic de la maladie de BRILL-SYMMERS, il ne nous restera que peu de chose à dire sur le chapitre de la nosologie de la maladie. Nous avons vu en effet qu'une notion étiologique précise (infection rhinopharyngée, paludisme, polyarthrite, intoxication, dermatose professionnelle), certains cas de guérison avaient conduit quelques auteurs à la suite de SYMMERS, à admettre un processus toxi-inflammatoire. D'autres auteurs au contraire insistent sur l'intervention de facteurs hormonaux. Pour d'autres, les différentes évolutions possibles permettent de penser à un « syndrome à potentialités évolutives multiples » cependant que la transformation en sarcome ou en aspects évoquant une maladie de HODGKIN fait pencher bon nombre d'auteurs en faveur d'un processus tumoral d'emblée.

Actuellement l'accord s'est fait sur la malignité de l'affection, et elle doit être considérée comme un processus tumoral évoluant en deux phases dont la première est grandement accessible à la thérapeutique, mais d'évolution irréversible quelle que soit la sensibilité thérapeutique et la longueur de ce stade initial. Seul peut se discuter le degré de malignité, qui est très variable suivant les cas mais indiscutable. S'il est vrai qu'il existe un lien de parenté entre le lymphome et les autres lymphopathies malignes, contrairement à l'opinion d'EWING et JACKSON, la maladie de Brill-Symmers constitue une entité autonome cryptogénétique, d'aspect histologique bien défini et il faut éliminer la possibilité d'un syndrome à potentialités multiples. Donc à ce titre elle doit être différenciée nettement des hyperplasies folliculaires inflammatoires chroniques.

Une meilleure connaissance du mécanisme de la formation et de la mise en circulation dans le courant sanguin des cellules anormales, permettrait de mieux trancher la question de l'apparition d'un processus leucosique ou hodgkinien au cours de l'évolution.

Il reste encore cependant à préciser les rapports de la maladie de BRILL-SYMMERS avec certaines tumeurs lymphoïdes qui constituent le groupe des lymphomatoses aleucémiques. Sous cette étiquette nosologique, on fait généralement rentrer un ensemble de tumeurs dont la bénignité n'est pas toujours absolue, et que l'on désigne des noms de : lymphome, lymphadénome, lymphocytome bénin. Il règne dans ce cadre une certaine confusion due aux différentes terminologies employées. Il faut cependant différencier nettement ces tumeurs de la maladie de BRILL-SYMMERS.

L'aspect qui peut prêter le plus à confusion est celui réalisé par le lymphocytome généralisé, et dont l'étude a été reprise il y a quelques années par LEMAIRE, MALLARMÉ et DEBRAY. Initialement l'affection est localisée à un ganglion qui va augmenter de volume et se généraliser aux autres territoires. Ainsi prennent naissance des tumeurs souvent volumineuses, fermes, dures, qui donnent un blocage des voies lymphatiques occasionnant ainsi des œdèmes souvent importants, mais peu de phénomènes douloureux par compression. Le foie et la rate peuvent être augmentés de volume. L'évolution se fera lentement par l'extension du processus, et la mort pourra survenir au bout de 6 à 10 ans dans un tableau de cachexie œdémateuse. L'hémogramme montre une leucocytose au cours de poussées, mais fait important, elle ne s'accompagne pas de lymphocytose, bien au contraire c'est une polynucléose que l'on observe le plus souvent avec une moelle normale et, à l'inverse de la maladie de BRILL-SYMMERS on ne signale jamais d'aspect

terminal évoquant une leucose lymphoïde. Ce tableau ressemble assez à celui du lymphome mais l'histologie va montrer des lésions ganglionnaires différentes. En effet, la prolifération cellulaire en nappe efface l'architecture folliculaire ; la capsule est atteinte mais non dépassée à l'inverse du stade terminal du lymphome, le stroma est marqué par une simple prolifération réticulaire. De toute façon l'hyperplasie domine sur le tissu lymphatique et la grande majorité des cellules est constituée de lymphocytes adultes, exceptionnellement de lymphoblastes, par endroit cependant on retrouve de volumineuses cellules claires à contours irréguliers et à noyau vacuolaire. Enfin autour du ganglion, il se constitue une infiltration diffuse de même type histologique, mais sans que n'apparaisse la forme arrondie d'allure ganglionnaire. Cet aspect différencie donc nettement le lymphocytome d'avec l'hypertrophie giganto-folliculaire, et le diagnostic souvent porté est celui de sarcome à cellules polymorphes avec prédominance lymphocytaire.

Quant à la question de terminologie, elle dépend avant tout de l'interprétation que l'on donne à la nature histologique de la « Shadow-cell » : d'où les termes de « lymphoblastome folliculaire » employé par BAEHR et ROSENTHAL, de « réticulose folliculaire » utilisé par ROSS, ROBB-SMITH, de « lymphoblastose folliculaire » utilisé par CAZAL.

Tout au long de ce travail nous n'avons utilisé que les noms de : Maladie de BRILL-SYMMERS ou lymphome giganto-folliculaire, car ce sont eux que l'on utilise le plus couramment à l'heure actuelle. Cependant dans les publications étrangères et surtout en langue anglaise, on voit figurer encore le terme de lymphoblastome giganto-folliculaire (giant follicular lymphoblastoma). C'est d'ailleurs le terme dont se sert encore CHRISTOL.

IX

Traitement

Il n'y a pas de véritable traitement étiologique de la maladie de BRILL-SYMMERS, la thérapeutique ne vise que les symptômes de l'affection pour essayer d'apporter au malade la survie la plus longue possible. Et la similitude, qui existe entre le lymphome et les autres lymphopathies malignes, permet de comprendre que toutes les méthodes thérapeutiques utilisées dans ces affections ont été essayées avec plus ou moins de succès dans la maladie de BRILL-SYMMERS.

L'abstention thérapeutique ne se justifie par aucun argument valable. Les 2 fois où elle fut appliquée par CHEVALLIER, elle n'empêcha pas l'apparition de nouvelles poussées ganglionnaires.

RADIOTHÉRAPIE

Elle est le premier en date de tous les traitements. Son action dans le Brill-Symmers, comme dans le Hodgkin ou les leucoses chroniques, est souvent remarquable. Tour à tour on a essayé d'autres médicaments avec l'enthousiasme qui s'attache à tout nouveau produit, mais la plupart du temps on constate que l'action de ce médicament n'est nullement supérieure à celle de ses devanciers et l'on revient toujours à la radiothérapie qui, en l'état actuel de nos connaissances, constitue le traitement de base presque toujours applicable, pas plus et souvent moins dangereux que les autres.

Il est peu d'affections qui soient aussi sensibles à l'action des rayons X que le lymphome giganto-folliculaire à sa phase de début, où l'on voit les adénopathies fondre

comme neige au soleil. La méthode préférée par la plupart est celle de la radiothérapie locale par champs séparés.

Si tout le monde est d'accord sur l'utilité de son emploi, par contre les avis sont partagés quant à la dose à employer.

Si l'on en croit RUBENFELD, qui fait autorité en la matière, il faut au début utiliser de faibles doses afin d'éviter l'action nocive des rayons et une radio-résistance.

Il y aurait même avantage à utiliser les doses les plus faibles. Pratiquement selon cet auteur, les doses de 100 à 200 r. par champ et par séance sont suffisantes pour les adénopathies superficielles. Dans le cas de ganglions profonds on a avantage à doubler la quantité. La cadence des séances est d'une par jour ou d'une tous les deux jours jusqu'à un total d'environ 600 à 1200 rr. pour les ganglions superficiels et du double pour les autres.

SYMMERS, en outre, conseille d'observer les précautions suivantes : les rayons utilisés auront un voltage de 200 Kw, un filtrage assuré par 0,5 mm. de cuivre et 1 mm. d'aluminium ou par un filtre de thorium, avec une distance de 50 cm., une intensité de 20 milliampères et la taille du champ d'irradiation variant de 50 à 400 cm², suivant la surface envahie. Avec cette méthode RUBENFELD obtient d'excellents résultats, puisque sur 9 malades traités au premier stade dont 6 seulement furent suivis, 4 sont encore en vie après 4 ans d'évolution et 2 sujets dépassent le cap des 10 ans.

Il est évident qu'une telle méthode, malgré les faibles doses utilisées, implique une surveillance hématologique assez étroite. C'est néanmoins la technique utilisée par la plupart des auteurs. En cas d'échec, certains auteurs, BOUSSER en particulier, recommandent la téléradiothérapie totale : l'irradiation de tout le corps étant faite à doses très faibles de 5 à 15 r. par séance. C'est ce que firent BOUSSER et Mme FROMENT-DUPRÉ dans un cas : un homme de 50 ans ayant un tableau de polyadénopathie, reçoit à raison d'une séance par jour, 1.200 r. par champ en un mois. Malgré cela les adénopathies restent notables dans tous les territoires et la rate percutable. On entreprend alors 20 jours de téléradiothérapie à la dose totale de 240 r. Il ne persiste alors qu'un seul petit ganglion sous-mentonnier.

L'inconvénient de la téléradiothérapie, c'est la plus grande fréquence des accidents d'aplasie sanguine et médullaire nécessitant l'emploi de doses très faibles. Quant à la cyclothérapie plus récente qui utilise le principe des feux croisés, elle n'a pas encore été utilisée dans le Brill-Symmers, du moins à notre avis.

L'emploi de fortes doses de rayons X trouve encore des partisans. UHLMANN en effet traite de façon beaucoup plus énergique le lymphome giganto-folliculaire. Il emploie très précocement des doses nettement supérieures à celles nécessaires à la fonte ganglionnaire. Il atteint ainsi des doses de 2 à 3000 r. pour un ganglion superficiel et davantage s'il est profond, au lieu des 100 à 300 r. utilisés couramment. Selon lui cette méthode permettrait de raccourcir le traitement, et surtout d'éviter la transformation sarcomateuse. Mais l'augmentation des risques sanguins n'est pas compensée par des résultats bien supérieurs.

En cas de récidives, il faut évidemment reprendre le traitement mais en augmentant un peu la dose même en l'absence de signes de dégénérescence. Au lieu de faire 600 à 1000 r. par champ en tout, on pratiquera de 1500 à 2000 r.

Lorsque la biopsie aura montré des signes de transformation sarcomateuse, il faut alors adopter des doses plus fortes égales ou même supérieures à celles préconisées par UHLMANN dès le début, pour aboutir à des résultats cliniques qui sont évidemment bien inférieurs puisque le malade a pénétré dans la phase de radiorésistance. De plus la réponse n'est pas immédiate mais demande un temps pour se manifester et, par la suite, les effets iront en s'amenuisant avec de nouvelles récidives pour aboutir à la résistance totale et définitive. Mais heureusement ce stade ultime est souvent très tardif.

Parfois il y a intérêt à associer les doses faibles et fortes suivant le territoire. C'est ce que fit RUBENFELD chez un malade qui avait des ganglions au stade d'hyperplasie et d'autres au stade sarcomateux : les premiers ganglions reçurent 1500 r. en tout tandis que les autres recevaient de 2 à 3000 r.

Chez l'enfant les doses utilisées sont moindres ; chez un enfant de 12 ans présentant des adénopathies cervicales, axillaires, inguinales et épitrochléennes au stade de sarcome polymorphe, RUBENFELD a appliqué en deux mois une dose totale de 700 r. par champ. Mais devant le peu de résultats il fut obligé de poursuivre ce traitement durant 3 mois jusqu'au total de 2.200 r. par champ ; et 8 années après le début de ces séances le sujet se portait très bien.

En suivant l'évolution des 10 malades au stade sarcomateux soignés par ce même auteur, on constate que : 2 malades n'ayant pas été suivis l'un après un an, l'autre après 4 ans, 5 sujets étaient encore en vie au bout de 5 ans, 3 au bout de 8 ans et un atteignait même le cap de 12 ans.

Ces résultats sont assez éloquents par eux-mêmes et permettent d'affirmer que la radiothérapie constitue notre meilleure arme actuellement.

DÉRIVÉS NITRÉS DE L'YPÉRITE

C'est par hasard pendant la deuxième guerre mondiale, que l'on découvrit que l'ypérite et ses dérivés n'étaient pas seulement des gaz vésicants, mais aussi des agents cytotoxiques puissants. On utilise les dérivés nitrés ou moutarde à l'azote moins dangereux. Ils ont une action aplasiane très forte pour les tissus pathologiques et un certain pouvoir anti-inflammatoire.

Le produit généralement utilisé est la méthyl-bis- β -chloro-éthylamine. Il a l'inconvénient de ne pouvoir être utilisé que par voie intraveineuse soit en injection isolée soit à l'occasion d'une perfusion.

Ce traitement d'abord appliqué à la maladie de Hodgkin, fut ensuite étendu à la maladie de Brill-Symmers.

Les doses utilisées au début (JUSTIN-BESANÇON) furent assez fortes : 1/10 de mg. par kilo de poids, à répéter chaque fois durant 5 jours consécutifs. Mais l'apparition d'accidents d'intolérance a fait adopter une autre conduite. CHEVALLIER et ses collaborateurs utilisent une injection très lente, souvent à l'occasion d'une perfusion de sang frais, chez le sujet à jeun avant et 4 heures après l'injection. Les doses sont faibles 1/2 à 1 mg. au début, en augmentant à chaque piqûre la dose de 1 mg. jusqu'à donner un maximum de 4 mg. à la fois, le produit étant administré au début tous les 2 jours puis tous les 3 ou 4 jours. La durée de la cure s'étale davantage mais on peut atteindre un total supérieur, avec des accidents qui sont alors exceptionnels (le total va de 20 à 60 mg. suivant les cas).

Les adénopathies superficielles réagissent très bien à ce produit, mais les ganglions profonds ne sont que médiocrement influencés.

MEYER, en utilisant la même technique que JUSTIN-BESANÇON, arrive à un total de 0,4 à 0,6 mg. par kilo de poids. Mais il trouve que l'action est moins manifeste dans le lymphome que dans le Hodgkin, et les rémissions ainsi obtenues seraient beaucoup plus courtes qu'avec la radiothérapie.

ROSE et ses collaborateurs ont associé la radiothérapie à la moutarde à l'azote : là encore les effets sont meilleurs dans le Hodgkin que le lymphome, mais nullement supérieurs à la radiothérapie seule, ils permettraient simplement une hospitalisation plus courte. Les doses utilisées furent :

800 r. par champ et une seule dose de 0,3 mg. par kilo de poids de moutarde à l'azote.

SPURR, SMITH, BLOCK et JACOBSON pensent qu'un malade qui est sensible aux rayons réagira bien à la moutarde, et que ce traitement est à continuer assez longtemps sans toutefois être exclusif.

La β -naphtyl-bis-chloro-éthylamine est d'un emploi beaucoup moins courant. Étudiée par HADDOY, son avantage est de pouvoir s'administrer par voie buccale à la dose de 100 à 300 mg. par jour durant 5 à 6 jours. Mais son action paraît inférieure à celle du dérivé précédent.

VIDEBACK et ses collaborateurs qui ont essayé le produit au Danemark dans les lymphopathies malignes trouvent qu'il donne des résultats égaux ou supérieurs aux autres dérivés mais inférieurs à la radiothérapie.

De toute façon il faut un temps de latence de 1 à 3 semaines et à la longue il peut donner une aplasie des trois lignées sanguines, heureusement cédant assez bien avec l'arrêt du traitement.

Si donc ce produit a l'avantage de pouvoir être administré sous forme de traitement à la rigueur ambulatoire, il faut, en fait, le réserver aux cas radiorésistants. C'est aussi l'avis de WINTROBE, CARTWRIGHT et FESSAS.

La Triéthylène-mélamine (2-4-6 tri-éthylène-imine, 1-3-5 triazine) ou T.E.M. est un produit voisin des moutardes azotées, d'utilisation plus récente, qui agit par atrophie des tissus hématopoïétiques. Il a lui aussi l'avantage de pouvoir s'administrer par voie buccale. Il a surtout été utilisé dans la maladie de Hodgkin et les lymphosarcomes par KARNOFSKY, BURCHENAL, ARMISTEAD, entre autres auteurs aux Etats-Unis, et HOEHNE, HEINEM et SCHMIDT en Allemagne. Mais récemment deux auteurs allemands RIEGEL et KRUCKMEYER en 1954 l'ont essayé dans un cas de maladie de Brill-Symmers, avec d'ailleurs des accidents sanguins assez importants.

Les doses journalières utilisées ont été de 2 à 10 mg pour une durée de 5 à 15 jours. MEYER a essayé des doses moindres : une tablette de 5 mg. par semaine, mais il reconnaît que l'action est inférieure aux dérivés nitrés et surtout que ce corps est assez toxique pour la moelle et possède des marges de sécurité trop faibles.

La β -mercapto-éthylamine est l'un des constituants du coenzyme A de Lipman, en association avec l'acide pantothénique elle forme un facteur qui inhibe les cultures de tissus. Elle aurait un rôle cytotoxique vis-à-vis des cultures

(CHEVREMONT) en plus de son rôle protecteur vis-à-vis des rayons X. Ce produit très récent a été essayé surtout dans les sarcomes mais aussi dans le lymphome dégénéré : cependant aucun résultat d'ensemble n'a encore été publié dans cette dernière affection.

La triéthylène-phosphoramide, elle aussi d'emploi récent, s'utilise à la dose de 10 à 20 mg. par jour, par voie intramusculaire jusqu'au total de 7 à 8 injections. SYKES et L'ARBER l'ont essayée, il y a peu de temps, mais le recul manque pour juger de l'efficacité de ce produit.

LES ANTIBIOTIQUES

La pénicilline et l'auréomycine n'ont donné que des échecs aux auteurs qui les ont utilisées.

Il n'en n'est pas de même avec l'Actinomycine C. Des expériences faites sur la souris ont montré l'action anti-tumorale très nette de ce produit découvert en 1940 par WAKSMANN. Les essais de l'actinomycine ont d'abord porté sur la maladie de Hodgkin puis de nombreux auteurs l'ont utilisée dans la maladie de Brill-Symmers.

Le produit s'administre par voie veineuse, mais il est difficile de lui fixer une posologie standard : les doses journalières vont de 200 à 400 γ par jour. Les séances sont arrêtées après 20 à 30 injections journalières réalisant un total de 2000 à 6000 γ . Pour l'enfant les doses sont de l'ordre de 100 à 200 γ , et de 50 γ pour le nourrisson.

Les accidents sont peu fréquents, cependant des stomatites ont été signalées, et les injections à la longue, aboutissent à une sclérose veineuse. Mais le nourrisson est beaucoup plus sensible à ce médicament (CROIZAT dans un cas de sarcome a signalé une diarrhée mortelle).

RAVINA, PESTEL, THIELEN ont employé l'actinomycine C chez un homme de 37 ans qui présentait une forme splénique pure avec anémie sévère en rapport avec des hémorragies digestives répétées. Quelques semaines après la splénectomie, réapparition des hémorragies et de l'anémie avec des crises douloureuses abdominales. Une dose totale de 7200 γ d'actinomycine, au prix d'une légère stomatite, renverse la situation tant au point de vue hématologique (les G.R. passent de 2.500.000 à 4.380.000) que clinique (le malade reprend 5 kilogs).

OLMER a utilisé ce produit chez un sujet de 18 ans qui présentait une adénopathie sus-claviculaire pour laquelle la biopsie avait répondu : lymphome giganto-folliculaire, avec début de dégénérescence. La posologie fut de 200 γ par jour jusqu'à un total de 6000 γ . Les résultats sanguins ne furent pas très importants (légère remontée des G.R., diminution de l'éosinophilie). Quant aux résultats cliniques ils furent assez bons, mais l'auteur ne se déclare pas très enthousiaste pour cette nouvelle thérapeutique.

Bien que dans l'ensemble les effets obtenus soient dans le lymphome giganto-folliculaire supérieurs à ceux enregistrés dans les autres lymphopathies, ce médicament a un peu déçu ceux qui l'ont utilisé, et l'on ne peut que reprendre l'opinion de CROIZAT qui déclarait, après l'essai dans 10 cas de sarcomes : l'actinomycine C sous sa forme actuelle ne paraît pas une acquisition thérapeutique de l'ordre des méthodes classiques.

Les dérivés de cet antibiotique nous apporteront peut-être plus de satisfaction.

THÉRAPEUTIQUE HORMONALE

Elle trouve son origine dans de nombreux travaux fondamentaux, en particulier ceux de FRADA.

LA DÉSOXYCORTICOSTÉRONÉ.

Elle a été employée par ce même auteur chez un sujet de 61 ans, ancien paludéen, qui avait une hypertrophie considérable de la rate, associée à une hypertrophie amygdalienne et à des adénopathies généralisées avec une anémie à 3.500.000. Après 14 injections de 20 mg. d'acétate de désoxycorticostérone en suspension micro-cristalline, à raison d'une tous les 2 jours puis toutes les semaines, il obtenait les résultats suivants : dès le 4^e jour le ganglion diminue de volume, les hématies remontent à 4.800.000, l'état général s'améliore et l'involution ganglionnaire et splénique se maintient encore au bout de 6 mois.

L'auteur conclut que la désoxycorticostérone a une action atrophiante sur le système lymphatique par une action modératrice en général, mais non spécifique.

Malgré le succès assez brillant, l'exemple ne fut guère suivi et actuellement cette hormone n'est guère utilisée, on lui préfère l'A.C.T.H. ou la cortisone.

A.C.T.H. ET CORTISONE

Nous avons vu que l'accroissement expérimental de la fonction cortico-surrénalienne entraînait, chez l'animal, une régression du tissu lymphoïde, et que les porteurs de tumeurs lymphoïdes ont assez souvent des signes d'insuffisance surrénalienne. (DOBRINER, LIEBERMAN, RHODS). Ces auteurs avec PEARSON et ELIEL, traitent en 1950 une maladie de Brill-Symmers pendant 20 jours avec une dose quotidienne de 100 à 200 mg. d'A.C.T.H. En quelques jours la régression des ganglions et de la rate est considérable, et 10 semaines plus tard aucune récurrence ne s'est encore manifestée.

DESAYE traite à son tour un sujet de 50 ans, dont le tableau clinique était celui d'une polyadénopathie sans hypertrophie splénique, mais avec circulation veineuse collatérale très développée dans la région thoracique. Deux séries de rayons X sont suspendues après une dose de 1400 r. par champ, par suite d'éruptions cutanées (plaques rosées très douloureuses avec phénomènes articulaires ayant un aspect d'érythème noueux).

Frappé par la composante inflammatoire constructive dans l'évolution de ce Brill-Symmers, l'auteur met alors le malade à l'A.C.T.H. : 10 mg. par jour pendant 4 jours, puis 50 mg. par jour durant 4 jours également. Dès le 4^e jour l'amélioration est considérable, tous les ganglions disparaissent, et une nouvelle cure est entreprise 3 mois plus tard. Pas de récurrence au bout d'un an.

En France, la cortisone est essayée pour la première fois semble-t-il en 1950 par CHEVALLIER après échec de la radiothérapie : pendant 40 jours le malade reçoit des doses de 100 à 200 mg. par jour. Les résultats sont remarquables, mais une rechute se manifeste au bout d'un an. Chez un autre malade par contre, l'A.C.T.H. se révéla d'un effet moins heureux.

En 1954 MARCHAL, DUHAMEL, GERVAIS et TOULOUSE utilisent à nouveau la cortisone à propos de deux nouveaux malades. L'un d'eux, âgé de 28 ans avait des adénopathies évoluant depuis 10 ans ; sous l'influence de la cortisone la régression des ganglions superficiels et médiastinaux est presque totale et elle se maintient encore au bout de 5 mois.

L'autre sujet, âgé de 26 ans, dont le début de la maladie était récent reçoit également de la cortisone mais associée à l'isoniazide en raison d'une cuti-réaction positive, l'ensemble amène des résultats identiques au premier cas.

L'A.C.T.H. ou la cortisone ont des effets sensiblement équivalents, et si l'on préfère cette dernière c'est à cause de la facilité d'emploi qu'elle constitue la voie buccale. En examinant l'ensemble des malades traités par ces deux hormones, il faut constater que les résultats obtenus sont quelquefois extraordinaires, souvent remarquables, et presque toujours appréciables, tout au moins quant aux adénopathies superficielles. Mais par contre si l'on fait la moyenne de la durée des périodes sans rechute qui ont suivi le traitement, on retrouve rarement un laps de temps dépassant un an ; et même bon nombre d'auteurs semblent satisfaits des résultats de la thérapeutique hormonale, lorsque le malade a vécu plusieurs mois sans réapparition des ganglions. Nous sommes donc loin des résultats obtenus par la radiothérapie, et cette notion rejoint ce que nous avons annoncé au début de ce chapitre à savoir que les rayons X constituent notre meilleur atout.

LES ISOTOPES

Le radium n'a été que peu employé : MULLER l'a essayé une fois mais en association avec l'uréthane et la radiothérapie, ce qui gêne l'interprétation des résultats. Par contre le phosphore radio-actif a eu plus de succès, depuis TORNQVIST en 1950 (le malade rechute 3 mois plus tard), et HEILBERGER jusqu'à DEGREZ. Ce dernier a rapporté en 1953 le cas d'une femme de 78 ans porteuse d'un lymphome giganto-folliculaire qui évoluait depuis 6 ans. Un traitement antérieur aux rayons X avait échoué, et la malade arriva avec un tableau de cachexie accompagné d'œdèmes importants et de dyspnée. On essaie alors le phosphore P. 32, par voie buccale additionné à du jus d'oranges ; tous les 15 jours on administre une dose de 5 à 1 millicuries, soit au total 17, 5 millicuries en 3 mois. Si la première prise accentue légèrement les symptômes, la seconde amène une nette cédation qui va en s'accroissant, cette cédation portant sur tous les symptômes (régression totale de l'épanchement pleural d'un côté). Mais le taux des plaquettes s'abaisse à 148.000, un mois après l'arrêt du traitement il remontera à 220.000. Selon DEGREZ les avantages de cette méthode sont multiples :

- Facilité d'application n'entraînant pas nécessairement l'hospitalisation du malade.
- Rapidité d'action assez grande.

— Absence de « mal des rayons ».

— Et surtout l'action curatrice se répartit sur tous les territoires, ce qui par la radiothérapie ne pourrait être obtenu qu'avec plus de difficultés et après un délai plus long.

L'arsenic radio-actif a été utilisé dans la maladie de Hodgkin récemment par MARCHAL, mais nous n'avons pas trouvé de publication signalant son essai dans la maladie de Brill-Symmers. D'ailleurs il est probable que la brièveté de sa période (26 heures 50) gênera considérablement son emploi.

AUTRES MÉDICATIONS

La colchicine, utilisée depuis longtemps dans les affections malignes puis abandonnée à cause de sa toxicité et de son irrégularité d'action, a été reprise récemment dans le lymphome (ISCHWALL) mais sans grands résultats. Un nouvel alcaloïde isolé il y a peu de temps : la désacétylméthylcolchicine ou démécoldine est actuellement à l'étude. L'uréthane, à la dose de 1,50 à 3 g. par voie buccale, ne s'est pas montré satisfaisant.

Le sérum antiréticulocytotoxique, utilisé par SKAPIER aux U.S.A. puis par HOSER et DRATMAN, n'a eu que peu d'effet si ce n'est une action favorable sur l'état général. Quant à la phénylbutazone, dont HARVERTH vient de démontrer l'action sur la fonte des ganglions dans la maladie de Hodgkin, elle n'a pas encore été essayée dans la maladie de Brill-Symmers.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Il nous reste à parler de la place de la chirurgie dans la thérapeutique de la maladie de Brill-Symmers. Il est certain que l'ablation chirurgicale en masse constitue le seul traitement théoriquement idéal, devant une splénomégalie isolée et plus encore devant une hypertrophie ganglionnaire isolée. L'idée directrice est que, si l'on intervient à un stade réellement précoce, l'adénopathie risque encore d'être la seule localisation dans l'organisme de l'affection maligne. Si cette notion demeure vraie dans le cas de sarcome, où le

départ de la malignité n'atteint qu'un seul ganglion, les autres localisations étant le fait d'un essaimage métastatique, par contre elle n'est plus valable dans une maladie de système comme le lymphome giganto-folliculaire. Surtout si l'on admet que le ganglion superficiel, en apparence isolé, a été précédé de ganglions abdominaux, de longs mois auparavant ; dans un grand nombre de cas et même, s'il n'existe pas de localisation profonde, il est bien rare qu'un examen clinique méthodique ne parvienne pas à découvrir dans l'un des multiples territoires, un autre petit ganglion, dont la légère hypertrophie viendra détruire du coup la notion de stricte localisation ainsi que l'espoir d'une action décisive à l'aide de l'ablation chirurgicale. Cette notion, en introduisant un doute sur l'apparence de la localisation, enlève donc à la chirurgie d'exérèse l'un de ses arguments les plus convainquants. Elle n'a plus alors comme ressource, que d'enlever cette tumeur en espérant que la localisation soit véritablement unique, ou tout au moins que son geste apporte un répit très prolongé. Malgré toutes ces restrictions, l'évolution lente de la maladie autorise l'ablation d'un ganglion en apparence isolé, mais il faut auparavant s'être assuré du diagnostic, et avoir recherché par des examens sanguins et médullaires l'absence de signes de dégénérescence. Mais l'ablation seule ne suffit pas; il est bon de la faire suivre de quelques séances de radiothérapie, pour éviter une rechute dans les mois qui suivent. C'est l'attitude la plus fréquemment adoptée.

LA SPLÉNOMÉGALIE ISOLÉE.

Le problème est un peu différent, car le diagnostic n'est en général pas fait, et si l'on décide l'intervention, c'est avant tout que sa nécessité s'impose à cause de troubles mécaniques ou de manifestations d'hypersplénisme, non corrigés par une médication palliative ou par des séances de radiothérapie. On a proposé une cure d'A.C.T.H. ou de cortisone au préalable ; mais la splénectomie entraîne une mortalité post-opératoire dont il faut tenir compte pour poser l'indication d'intervenir. Enfin se pose le problème des rates accessoires qui pourraient expliquer certains échecs. De toute façon, lors de l'intervention, il sera bon de toujours rechercher, autant que faire se peut, la présence de ganglions abdominaux pour les enlever avec la rate.

LES LOCALISATIONS PARTICULIÈRES.

Là aussi, le diagnostic ne se fait qu'après l'intervention, à l'examen histologique de la pièce opératoire. L'intervention ne se discute donc pas le plus souvent.

Dans tous les cas il faut insister sur la nécessité de faire un bilan général soigneux et une cure de radiothérapie post-opératoire sitôt le diagnostic fait. Enfin ce bilan sera à répéter de façon systématique durant plusieurs années.

CONCLUSION

Tels se présentent donc les moyens thérapeutiques dont nous disposons à l'heure actuelle. Ils sont nombreux, mais cependant aucun n'est capable de nous apporter la guérison, et le reproche que l'on peut adresser à la plupart, c'est d'être toxiques pour les organes normaux, ce qui interdit l'emploi des doses nécessaires à la destruction complète de tous les éléments anormaux.

D'autre part le bénéfice que procurent ces thérapeutiques modernes est limité dans le temps, car réelle au début, l'action s'amenuise à chaque nouvelle cure, la résistance s'installant de façon irréductible. Il est donc nécessaire de disposer de multiples méthodes de traitement.

En l'état actuel de nos connaissances il faut donner la préférence à la radiothérapie, les autres médications trouvant leur emploi devant l'échec des rayons X ou devant des tableaux à localisations multiples trop étendues et avec retentissement sur l'état général. C'est alors que la cortisone, la moutarde à l'azote ou les corps chimiques voisins, les éléments radio-actifs trouveront leur meilleure indication.

L'avenir appartient peut-être aux cures systématiques même en l'absence de toute rechute, ou aux associations : radiothérapie-cortisone, cortisone-moutarde à l'azote. À moins qu'une problématique « drogue miracle » ne vienne bouleverser nos conceptions sur le traitement du lymphome giganto-folliculaire.

CONCLUSIONS

C'est à l'occasion d'une nouvelle observation que nous avons passé en revue les différents aspects de la maladie de Brill-Symmers.

L'aspect clinique réalise le plus souvent un tableau de polyadénopathies superficielles mais aussi atteignant les territoires profonds spécialement abdominaux. La rate est très fréquemment hypertrophiée, et c'est l'hypersplénisme qu'elle réalise qui peut modifier la formule sanguine. Mais à côté de cet aspect, on peut observer des localisations un peu particulières pouvant atteindre les régions les plus variées.

Nous voudrions insister sur les difficultés qu'offre le diagnostic, spécialement chez l'enfant. Ces difficultés, on les rencontre non seulement sur le plan de la clinique mais aussi à l'examen histologique des ganglions, de la rate, et même dans l'interprétation de la lame de sang ou du myélogramme. Il faut donc savoir s'entourer d'un personnel qualifié pour mettre l'affection en évidence, et éviter de la confondre avec une affection sanguine : Leucose aiguë ou chronique, une maladie de Hodgkin, un sarcome ganglionnaire, et surtout un syndrome de Banti qui est une erreur souvent commise.

Les nouvelles médications n'ont pas apporté des résultats suffisants pour espérer détrôner la radiothérapie ; et dans l'état actuel de nos connaissances il n'est pas possible d'enrayer l'évolution fatale de la maladie.

Le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse,
P^r BERNHEIM

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 Juin 1955.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL, MICHON, HEUILLY. — Un cas de maladie de Brill-Symmers avec anémie et asystolie transitoire. *Société de Médecine de Nancy*, Février 1953.
- Acta Medica Scandinavica Acc.* — Vol. CX LIV, 1952.
- ALBERTINI A. (VON) et J. R. RUTTNER. — Über das Wesen des gross-follikulären lymphoblastoms. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, **75**, 27, 1950. — *Beitrage Pathologische Anatomie*, **89**, 184, 1932.
- ALPERT L. K., GREENSPAN E. M., PETERSON S. S. — Traitement des lymphomes et autres affections malignes par la moutarde à l'azote. *Annals of internal Médecine*, **32**, 393, Mars 1950.
- ALTSCHUL R. — Das Verhalten der lymphatischen Organe bei Goldimprägnierung. *Anatomische Anzeiger*, **70**, 379, 1930.
- AUBERTIN E., GEYER, MARTIN-DUPONT et Mlle GALL. — Sur un cas de maladie de Brill-Symmers. *Société Médicale des Hôpitaux de Bordeaux*, 3 Novembre 1951. — La maladie de Brill-Symmers et sa forme splénique solitaire avec hypersplénisme (à propos d'un cas personnel). *Journal de Médecine de Bordeaux et du S. O.*, **12**, 1328, 1953.
- BACKER R. D. et SUMMIT N. J. — Splenomegalia hyperplastica or generalised giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen. *Journal of American Medical Association*, **88**, 2035, 1927.
- BAEHR G. et ROSENTHAL R. — Malignant lymph follicle hyperplasia of spleen and lymph nodes. *American Journal of Pathology*, **3**, 550, 1927.
- BAEHR G., KLEMPERER P. et ROSENTHAL R. — Follicular lymphoblastoma. *American Journal of Pathology*, **7**, 558, 1931.
- BAEHR G. — The clinical and pathological picture of follicular lymphoblastoma. *Transaction of the Association of American Physicians*, **47**, 330-1932.
- BAEHR G. et KLEMPERER P. — Giant follicular lymphoblastoma. *New-York state Journal of Medicine*, **40**, 7, 1940.
- BAEFVERSTEDT. — Sur la lymphadénose cutanée bénigne. *Acta Dermat. Vénéréol.*, 1943.
- BAGGENSTOSS A. H. et HECK F. J. — Follicular lymphoblastoma. *American Journal of the Medical Sciences*, **200**, 17, 1940.
- BANTI. — *Anatomia Pathologica*, Volume I, Sel, Milan, 1907.

- BARRESI G. et BARONE P. — Relation entre hyperplasie folliculaire et maladie de Brill-Symmers. *Archivio Italiano di anatomia istologica e patologica*, **25**, 56, 1952.
- BARBERA V., TALLARIGO A. — Sul significato delle varianti solitarie e neoplastiformi della malattia di Brill-Symmers. *Boll. Della Soc. Ita. Bio. Sper.*, **30**, 4, 302, 1954.
- BECKER E. — Ein beitrag zur Lehre von den lymphomen. *Deut. Med. Wochenschrift*, **27**, 726, 1901.
- BELL W. N. — Follicular lymphoblastoma, review of litteratur and case report. *Bulletin of Vancouver, M. A.*, **21**, 67, 1944.
- BELLUCI G. — Splénomégalia follicola iperplastica (forma splénica pura del morbo di Brill-Symmers). *Archivio de Vecchi per l'Ana. Pato. et la Méd. Clinica*, **305**, 16, 327, 1951.
- BENHAMOU E. et LAFARGUE. — Sarcome de la rate. *Presse Médicale*, **54**, 485, 1946.
- BERCEANU S., CAROL F. — Giant follicular lymphadenopathy, Brill-Symmers's disease : lymphoblastome, follicular lymphocytoma or follicular lymphoid sarcoma. *Rev. St. Med. Int.*, **6**, 2, 82, 1954.
- BERMAN L. — Malignant lymphoma. Classification and relation whith leucemie. *Blood*, **8**, 1953.
- BERMAN L., KLEIN A., LINN H. J., BATES G. S. — Hypersplénisme associé à un lymphoblastome folliculaire, à propos d'un cas splénectomisé. *Blood*, **5**, 3, 286, 1950.
- BERNARD J. — Le sang. *Collection Médico-Chirurgicale*, 396.
- BERNARD J., MATHE G., CHASSIGNEUX J. — Le diagnostic régional des adénopathies malignes. *Revue du Praticien*, **6**, 581, Février 1955.
- BERNHEIM M., MOURIQUAND C., FRANÇOIS R., GILLY R. — La forme hypersplénique de la maladie de Brill-Symmers chez l'enfant. *Réunion Lyonnaise de Pédiatrie*, 6 Mars 1954 (à paraître dans *Pédiatrie*).
- BERTHOGLI, LEONARDELLI G. B. — Significance of giant follicular hyperplasia of the lymphatic tissue of Waldeyer's tonsillar ring. *Arch. Ita. de O.R.L. Milan*, **64**, 5, 698, 1953.
- BILSKI-PASQUIER G., ROBINEAU R. — Le lymphome giganto-folliculaire. *Vie Médicale*, **83**, Mai 1954.
- BISCHOFF. — Experimentelle unter suchungen über die reaktion des lymphatischen Apparates der Milz bei Hunger bei Infektion mit Paratyphus Breslau und bei Blutverlusten. *Ziegler-Beitrage*, **83**, 31, 1929.
- BLANCO R. A. P., CODEBUE J. L., PASEYRO P. — Linfoblastoma foliular gigante, priméra observacion en el Uruguay. *Archivos Uruguayos de Medicina Cirurgia y Especialidades*, **25**, 131, 1944.
- BOUCHER R., STERNBERG J., TREMPÉ L. — Biochimie des maladies du Système Hémolympatique. *La semaine des Hôpitaux*, **23**, 78, 1952.
- BOUSSER J., FROMENT-DUPRÉ J. — Deux cas de maladie de Brill-Symmers. *Bul. Soc. Méd. Hôp.*, 528, 1953. — Le lymphome giganto folliculaire malin. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, **95**, 3888, 1952.

- BOUSSER J. — Le lymphome giganto-folliculaire ou maladie de Brill-Symmers. *Revue du Praticien*, **6**, 567, Février 1955.
- BRALEY A. E., ALEXANDER R. C. — Virus studies in lymphoid diseases of the ocular adnexes. *American Journal of Ophthalmology*, **30**, 1369, 1947.
- BRILL N. E., BAEHR G., ROSENTHAL N. — Generalized giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen. *Journal of the American Medical Association*, **84**, 668, 1925.
- BRILL N. E., BAEHR G., ROSENTHAL N. — Generalized giant lymph follicle hyperplasia. *American Journal of Medicine*, **13**, 5, 570, 1952.
- BRUCK C. — Symmers's disease. *Nordisk Medecin Hygiea*, **17**, 505, 1943. — *Acta Dermato-Venereologica*, **25**, 411, 1945.
- BUFANO M. — Les sarcomatoses histiocytaires systématiques, bases communes des maladies leucémiques et érythrémiqes et des néoplasmes des tissus hémopoïétiques. *Minerva Medica*, Turin, **44**, 101, 1917, 1953.
- CABOT. — Case record 21-281. *New England Journal of Medicine*, **218**, 67, 1935.
- Case record 23-482. Follicular lymphoblastoma. *New England Journal of Medicine*, **217**, 919, 1937.
- Case record 25-242. Malignant lymphoma giant follicular type of jejunum. *New England Journal of Medicine*, **220**, 1008, 1939.
- Case record 26-221. *New England Journal of Medicine*, **222**, 927, 1940.
- Case record 34-222. Malignant lymphoma giant follicular type of mesentery of small bowel. *New England Journal of Medicine*, **238**, 779, 1948.
- CAILLAU. — Etude sur le lymphadénome malin. *Gazette des Hôpitaux*, 1309, 1911.
- CAJANO A., MAUREA C. — Studio di un caso di linfadenopatia cronica giganto-folliculare evoluta in reticulo-linfosarcoma. *Riforma medica*, **65**, 38, 1021, 1951.
- CALLENDER G. R. — Tumors and tumor-like, conditions of the lymphocyte, the myelocyte, the erythrocyte and the reticuluncells. *American Journal of Pathology*, **10**, 443, 1934.
- CANDREVIOTIS N. — Histologische Untersuchung über das Wesen des grossfolliculäre lymphoblastoms : sarcoma lymphoides folliculare (Brill Symmers Krankheit). *Deutsche medizinische Wochenschrift*, **77**, 37, 1952.
- CAROL W. L. et PRAKKEN J. R. — Inflammation chronique localisée, caractérisée par une structure lymphadénoïde. *Acta Dermat. Venereol.*, **20**, 147, 1939.
- CASPARRI R. — Contribution à l'étude de la maladie de Brill-Symmers. *Hoematologica*, **36**, 7, 735, 1952.
- CHAMBERS R. A. — Treatment of giant follicular lymphoblastoma with nitrogen mustard. *Archives of Ophthalmology*, **43**, 520, 1950.
- CHAZE J. H. — Cited by WHITE in *Annual Review of Physiology*. — Stanford, Californie. Volume II, 1949.
- CHEVALLIER P., UMDENSTOCK R. — Polyadénopathies giganto-folliculaires post-chrysothérapiques. *Le Sang*, **15**, 580, 1943.

- CHEVALLIER P., BERNARD J., BILSKI-PASQUIER G. et CHRISTOL D. — Sur 12 cas de maladie de Brill-Symmers. *Le Sang*, **8**, 665, 1953.
- CHEVALLIER P., BERNARD J., BILSKI-PASQUIER G. et CHRISTOL D. — Diagnostic du lymphome giganto-folliculaire. *Semaine des Hôpitaux*, **13**, 759, 1954.
- CHRISTOL D. — Aspects cliniques de la maladie de Brill-Symmers ou lymphoblastome giganto-folliculaire. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Mars 1952.
- Le traitement des adénopathies malignes. *Revue du Praticien*, **6**, 607, Février 1955.
- CLÉMENT R., GERBAUX B., DUPERRAT, COMBES. — Lymphoréticulose généralisée rémittente. *Presse Médicale*, **28**, 579, 1953.
- COATS G. — Infiltrations lymphoïdes de l'orbite au cours des lymphomes. *Archives of Ophthalmology*, **44**, 1915.
- COCCHI U. — Die Therapie des gross-follikulären lymphoblastoms. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, **17**, 440, 1950.
- *Oncologica*, 301, 1950. — *Radiologica Medica*, **36**, 9, 1950.
- COHEN E., BERGSTOM V. — Giant follicular lymphoblastoma. *American Journal of Medical Pathology*, **16**, 22, 1946.
- Giant follicular lymphoblastoma. *New-York State Journal of Medicine*, **49**, 3, 1949.
- COLES W. C., SCHULZ M. B. — Lymphoma, bone involvement in malignant lymphoma. *Radio'ogy*, **50**, 458, 1948.
- COMBES M. C., BLUEFARB S. N. — Association of giant follicular lymphadenopathy and its polymorphous cell-sarcomaderivative (Symmers's disease) with lesions of the skin. *Archives of Dermatology and Syphilology*, **44**, 409, 1941.
- COOLEY L. E. — Lymphoid hyperplasia associated with thrombopenic purpura. *Archiv. of Pathol.*, **26**, 390, 1938.
- CORREL F., CALEFF I. M., CARDINALY G. — Lymphoblastoma with giant follicle. *Policlinico, sezione pratica*, **56**, 1741, 1949.
- CRAVER L. F. — Lymphoblastoma in children. *Journal of Pédiatric*, **15**, 332, 1939.
- CROSBY W. H., DAMESHEK. — Significance of thrombopenic purpura. *Archiv. of Pathology*, **26**, 390, 1938.
- CURRIE D. J., LUKE J. C. — Giant follicular lymphoma of rectum bone involvement in maligna degeneracy. *Canadian Medical Associated Journal*, **63**, 150, 1950.
- CUSTER R. P., BERNARD W. G. — Interrelationship between hodgkin's disease and other lymphoid tumors. *American Journal of Medical Sciences*, **216**, 625, 1948.
- DAMESHEK et ESTREEN. — Spleen and hypersplenism. *New-York, J. A.* 1948. *American Medical Ass. Exhibit*, June 1947.
- DEBRAY J. L. — Hypersplénisme. *France Médicale*, **8**, 1950.
- DECKER H. R., LITTLE H. G. — Malignant hyperplasia of the lymph follicle of the spleen. *Journal of American Medical Association*, **120**, 932.
- DELLMAN H. T., SCHORNAGEL H. E. — De ziekte van Brill. *Nederlandse Tijdschrift voor geneeskunde*, **96**, 25, 1557, 1952.

- DEGOS R., RABUT R., GARNIER G., CARON J. — Lymphocytome cutané bénin du cuir chevelu. *Bu'letin Société Française de Dermatologie*, 12 Décembre 1950.
- DESAIVE P., LAMBERTY J., MONNOYER E., HERVE A. — Régression spectaculaire sous l'influence de l'A.C.T.H. de diverses localisations de la maladie de Brill-Symmers. *Revue Belge de Pathologie et de Médecine Expérimentale*, **22**, 132, 1952.
- DEN OUDSTEN S. A. — Follicular lymphoblastoma. *N.T.V.G.*, 389, 1945.
- DESGRES H., GUÉRIN R. A., GUÉRIN M. T., HEITZ F. — Intérêt du phosphore 32 dans le traitement du lymphoblastome giganto-folliculaire malin. *Semaine des Hôpitaux*, **75**, 3910, 1953.
- DE VOS. — Maladie de Hodgkin et lymphoblastome giganto-folliculaire. *Belgisch Tijdschrift voor geneeskunde*, **8**, 24, 1125, 1952.
- DI GU'GLIELMO G. — *Progrès Médica'*, 1, 1, 1944.
- DOAN C. A. — Hypersplénisme. *Bu'l. of the New-York Academy of Medicine*, **10**, 625, 1949.
- DREYFUS B., ANDRÉ R. — La ponction ganglionnaire dans les adénopathies malignes. *Revue du Praticien*, 6, 1955.
- DREY N. W., QUEEN F. B. — Follicular lymphoma unsuccessfully treated with penicillin. A case report. *Annals of Internal Medicine*, **23**, 1009, 1945.
- DUPERRAT B., KERNEIS J. — Lymphoblastome giganto-folliculaire. *Presse Médicale*, **39**, 550, 1949.
- DUPERRAT B. — Lymphome bénin du rectum. *Presse Médicale*, **65**, 1149, 1950.
- DUYSTER D. W. — *De Ziekte van Brill*, *N.T.V.G.*, **85**, 1551, 1941.
- EDITORIAL. — Hodgkin's disease and giant follicular lymphadenopathy. *Journal of American Medical Association*, **130**, 708, 1946.
- EHRICH W. E. — Experimental studies of the relation of the lymphatic tissue to the number of the lymphocytes in the blood in suncutaneous infection with staphilococci. *Journal of the Experimental Medicine*, **49**, 347, 1929.
- EISENBERG S. S., MANDERVILLE F. B., SAHYONN P. F. — Malignant lymphoma clinico-pathologie radiotherapeutic classification. *Virginia Medical Monthly*, **76**, 620, 1949.
- ENNEMA M. C. — Lymphoma conjunctivæ. *Acta Ophtalmologica*, **13**, 225, 1935.
- EVANS T. S., DOAN C. A. — Hemolytic crises of acquired hypersplénisme in the course of giant follicle lymphoma. *Proceedings of the Third International Congress of the International Society of Hematology, Cambridge, England, 1950, New-York, Grune and Stratton, 1951.* — Giant follicle hyperplasia. *Ann. Int. Med.*, **40**, 851, 1954.
- EVANS N. E. — Lymphadenitis of secondary syphilis, its resemblance to giant follicular lymphadenopathy. *Archives of Pathology*, **37**, 175, 1944.
- EVANS A. — Lymphoma of the vermiform appendix. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **25**, 332, 1931.

- EWING M. H., M. J. FEIN. — Follicular lymphoblastoma. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **22**, 807, 1937.
- EWING J. — Lymphoma and lymphosarcoma. *Neoplastic disease*, 380, 1928.
- FERRATA A., INTROZZI P. — Splenomegalia primitiva follicolo-iperplastica, splenectomia, guarigione. *Haematologica*, **14**, 159, 1933.
- FIESCHI A. — Die Follikulär hyperplastische lymphadenopathie. *Wiener klinische Wochenschrift*, **18**, 1498, 1939.
- FISCHER W. — Splenomegalia mit Riesenfollikeln. *Virchows Archiv für Pathologische Anatomie*, **309**, 795, 1942.
- FOIX C., ROEMMELE A. — Contribution à l'étude du sarcome primitif de la rate, à propos d'une forme spéciale : le réticulome spléno-nodulaire. *Archives de Médecine Expérimentale et d'Anatomie Pathologique*, **24**, 111, 1912.
- FOOT N. Ch. — Classification and diagnosis of lymphoid and allied tumors. *New-York State Journal of Medicine*, **2**, 2220, 1942. *Pathology and Surgery. Philadelphia*, 160, 1945.
- FORAKER A. G. — Giant follicle lymphoblastoma and follicular hyperplasia. *The Cancer*, **5**, 1, 1952.
- FORTEZA A., BOVER G. — El diagnostico por la puncion ganglionar. *Saber, Valencia* 1947.
- FRADA F. — Glandes cortico-surrénales et lymphopathies. *Presse Médicale*, **6**, 78, 1950.
- FRAZIER W. R. — Giant follicle lymphoma followed by pregnancies. *Western Journal of Surgery*, **59**, 405, 1951.
- FRIEDMAN I. S., GRAYSEL D. M. — Gaucher's disease and giant follicular lymphoblast. *New-York State Journal of Medicine*, **51**, 6457, 1951.
- FROMENT-DUPRÉ J. — Le lymphome malin giganto-folliculaire. *Thèse Paris*, 1952.
- FUSTE R. — Consideraciones sobre cinco caso de linfadenopatie follicular gigante e enfermedad de Brill. *Archivos Cubanos de cancerologia*, **1**, 210, 1942.
- GALL G. — Forme splénique solitaire avec hypersplénisme de la maladie de Brill-Symmers. *Thèse Bordeaux*, 1953.
- GALL E. A., STOUT H. A. — The histological lesion in lymph nodes in infectious mononucleosis. *American Journal of Pathology*, **16**, 433, 1940.
- GALL E. A., MORRISON H. R., SCOTT H. T. — The follicular type of malignant lymphoma : a Survey of 63 cases. *Annals of Internal Medicine*, **14**, 2073, 1941.
- GALL E. A., MALLORY T. B. — Malignant lymphoma : a clinico-pathological survey of 618 cases. *American Journal of Pathology*, **18**, 381, 1942.
- GALL E. A. — Surgical treatment of malignant lymphoma. *Annals of Surgery*, **118**, 1064, 1943.
- GALLI G., VANNUCI D. — Splenomegalia linfatica con linfo e monocitosi relative. *Archivio italiano di chirurgia*, **16**, 570, 1926.
- GARCIA, BLANCO M. A. — Aportacion al estudio del linfoblastoma follicular gigante. *Revista Clinica Espanola*, **35**, 328, Décembre 1949.

- GERMINI P., DOTTA F. — Su di un caso di linfopatia cronica splenomegalica (morbo di Brill-Symmers). *Progresso Medico*, **10**, 13, 391, 1954.
- GHON et ROMAN. — Über das lymphosarcom. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*, **19**, 1, 1916.
- GILLET M. — Polyadénopathie giganto-folliculaire, lymphadénopathie à follicules géants ou maladie de Brill-Symmers. *Revue Médicale de Liège*, **2**, 590, 1947.
- GILMAN A., PHILIPS F. S. — Biological action and therapeutic application of beta-chloro-ethyl amines and sulfides. *Sciences*, **103**, 409, 1946.
- GIRAUD G., CAZAL P., LATOUR H., SALVAING J., LÉVY A. — Association d'une lymphoblastose à un cancer du poumon. *Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, 2 Décembre 1949.
- GOEDBLOED J. et WYERS H. J. G. — Lymphoblastoma folliculare. *N.T.V.G.*, 3276, 1941; *Acta Ophthalmologica*, **19**, 28, 1941.
- GOLDMAN R., FISHKIN B. G., PETERSON F. T. — Valeur de la réaction des anticorps hétérophiles dans les maladies lymphomateuses. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **35**, 681, 1950.
- GORDON M. H. — Hodgkin's disease pathogeny. *British Medical Journal*, **90**, 501, 1953.
- GRACIANSKY P. DE et PARAF A. — Maladie de Brill-Symmers ou lymphome giganto-folliculaire. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Tome Dermato'logie*, 12059, 1954.
- GRAD W. — Lymphoblastome giganto-folliculaire des amygdales. *Archives für O. N. K.*, **157**, 5, 467, 1951.
- GULLINO P. — Riproduzione sperimentale di linfopatia follicolo iperplastica. *Archivio per le Scienze mediche*, **90**, 378, 1950.
- GUTGEMANN A., KARCHER G., HOMMELSHEIM A. — Indication de la splénectomie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **78**, 1953.
- GUTTNER H. G. — Morphologic studies on lymph nodes in vicinity of malignant tumors. *Zeitschrift für Krebsforschung*, **53**, 93, 1942.
- HANNEMA. — De Ziekte van Brill. *N. T. V.G.*, **92**, 1651 et 2732, 1948.
- HARANGUY L. — Splenofolliculoma benignum sec. Orsos. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie*, **58**, 120, 1933.
- HARRIS T. N., GRIMM E., MERTENS E., EHRLICH W. E. — *Journal exp. Med.*, **81**; 73, 1945.
- HARTFORD H. — Ett fall. av generell aspecifik lymphkörtelhyperplasi med langraget förlopp. *Nordisk medicin.*, **4**, 3625, 1939.
- HARVEY J. K. et HOOKER J. W. — Relation entre le lymphoblastome folliculaire, la lymphosarcomatose et la maladie de Hodgkin. *Delaware Medical Journal*, 1950.
- HEEREN J. G. — Brill-Symmers's disease. *Strahlentherapie*, **88**, 1, 117, 1952.
- HENNE E., HEINEM W., SCHMIDT H. — Action du T.E.M. (triéthylénamine) sur la leucémie chronique, la lymphogranulomatose et le lymphosarcome. *Medizinische Klinik*, Munich, **49**, 21, 853, 1954.
- HEINTZELMANN F. — Giant follicular lymphadenopathy. *Acta Medica Scandinavia*, **124**, 359, 1946.

- HEILMERGER L. — Traitement des adénopathies par les radio-isotopes. *Strahlentherapie*, **91**, 1, 81, 1953.
- HELD J. W., CHASNOFF J. — Giant follicular lymphoblastoma. *American Journal of the Medical Sciences*, **204**, 232, 1942.
- HURWITT E. — Dermopatic lymphadenitis. *Journal Invest. Dermat.*, **5**, 197, 1942.
- IKEDA K. — Follicular splenomegalie Brill's type. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, **1**, 658, 1926.
- ISTRE B. S. — Maladie de Brill-Symmers. *Tidskrift der Norske Laegeforiening*, **71**, 505, 1951.
- JACKSON H. — The classification and prognosis of Hodgkin's disease and allied disorders. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, **64**, 465, 1937.
- Hodgkin's disease and allied disorders. *New England Journal Medical*, **220**, 26, 1939.
- The practical aspect of the diagnosis treatment and prognosis of Hodgkin's disease and allied disorders. *Radiology*, **481**, 1948.
- JAHSMAN W. E. — Follicular lymphoblastoma. *Journal of American Medical Association*, **120**, 1126, 1942.
- JASON R. S. et MALLORY H. R. — Giant follicular lymphoblastoma of the vermiform appendix. *American Journal of Surgery*, **78**, 123, 1949.
- DE JONG, JOSSELIN. — Zur Kenntnis der primären aleukämischen Splenomegalie. *Virchows Archiv für Pathologische Anatomie*, **69**, 185, 1921.
- JOUVELET R. — Contribution à l'étude de la maladie de Symmers. *Thèse Paris*, 1950.
- KARNOFSKY D. A., BURCHENAL J. A., ARMISTEAD G. C., SARTHAM C. M., BERNSTEIN J. L., CRAVER L. F., RHOADS C. P. — Tri-ethylene-melanine in the treatment of neoplastic disease. *Archiv Int. Med.*, **87**, 477, 1951.
- KARNOFSKY D. A. — Traitement du lymphome et de la leucémie par le tri-éthylène de mélanine. *The Medical Clinics of North America*, Philadelphia, **38**, 1, 7314, 1954.
- KELLERT E. — Lymphoblastoma of spleen. *American Journal of Cancer*, **15**, 844, 1931.
- KENNY W. E. — Polymorphous cellsarcoma, the malignant phase of giant follicle lymphoma with generalized skeletal involvement and multiple pathological fractures, report of a case. *The Journal of bone and joint surgery*, **27**, 668, 1945.
- KETTLE E. H. — The splenic lesions in some cases of splenomegaly associated with secondary anemia. *Journal of Pathology and Bacteriology*, **23**, 413, 1920.
- KORPASSY B., ORMOS J., SARDADI A., SARVAY T. — Giant follicular lymphoblastoma (Brill-Symmers'disease) transition into other malignant hemoblastoses. *Orvosi Hetilap Budapest*, **95**, 19, 509, 1954. — *Acta Morph. Aca. Scient. Hungaric, Budapest*, **42**, 201, 1954.
- LACHAPELLE A. P., BIRABEN J. — Un cas de lymphoblastome giganto-folliculaire. *Journal de Radiologie et d'Electrologie Médicale*, **32**, 11, 1951. — *Société Médicale et Chirurgicale de Bordeaux*, **59**, 14, 1951.

- LAW L. W., SPEIRS R. — *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **63**, 226, 1947.
- LEBON, FABREGOULE, CHOSSAT, CLAUDE et EISENBETH. — Hypersplénisme secondaire d'origine palustre. *Société Médicale Hôpital. Paris*, 5 Octobre 1951.
- LE COUNT E. R. — Lymphoma, a benign tumor representing a lymph gland in structure. *Journal of experimental Medicine*, **559**, 570, 1899.
- LEFKOVITZ A. M. — Giant follicular lymphadenopathy. *Clinics*, **4**, 227, 1945.
- LE GALL F. — Hypersplénisme expérimental chez le lapin par injection intrasplénique d'œstrogènes de synthèse. *Thèse Bordeaux*, 1953.
- LEMAIRE A., MALLARME J., DEBRAY J. — Le lymphocytome généralisé, ses relations avec les autres tumeurs des organes lymphoïdes. *Presse Médicale*, **65**, 931, 1949. — *Le sang*, 9, 1949.
- LEMAISTRE. — Lymphocytose infectieuse aiguë et syndromes lymphocytaires. *Gazette Hôp. Paris*, **125**, 529, 1954.
- LEPRAT J. — Mise au point : diagnostic des splénomégalias. *Inter. Extér.*, 73, 1953.
- LEREBoullet J. — Tumeurs de la rate, in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Tome : *Sang*.
- LEVY, MAX, ARMINGEAT. — Tumeur infiltrée de lymphoblastes de la paroi rectale. *Société Gastro-Entérologie de Paris*, 8 Mai 1933.
- LOBLISCH. — Histologische demonstrationen zur Brill-Symmerschen Erkrankung mit Hauterscheinung. *Zeitschrift für Haut und geschlecht Krankheiten*, **19**, 439 et 558, 1950.
- LOFGREN, LUNDBACK. — Essai de transmission du virus dans plusieurs cas de lymphomes malins. *Acta Medica Scandinavia*, **143**, 2, 98, 1952.
- LONGCOPE W. T. — *Bulletin of the Clinical Laboratory of the Pennsylvania Hospital*, **1**, 4, 1903.
- LJUGDAHL K., OSTBERG, MARTENSSON F. — Deux cas de maladie de Brill-Symmers. *Sjukdom och Sjukvand*, 1947.
- LYMPHOID DISEASE. — *Archives of Pathology*, **95**, 73, 1948.
- MAC GAVIE J. S. — Lymphomatoid disease involving the eyes and its annexes. *Archives of Ophthalmology*, **30**, 179, 1943.
- MAC NEE J. W. — Sarcoma of the spleen. *Journal of Pathology and Bacteriology*, **39**, 83, 1934.
- MAGGY A., MARGULIS E. — Enfermedad de Brill-Symmers. *Prensa Med. Argent.*, **4**, 13, 845, 1954.
- MALLARME J. — Sarcomes ganglionnaires. *Revue du Praticien*, **3**, 1955.
- MALLORY T. B., CASTLEMAN B., PARRIS E. — Malignant lymphoma giant follicle type of jejunum, mesentery and omentum, case 32-211. *New England Journal of Medicine*, **243**, 701, 1946.
- MANNING E. L. — Generalized giant lymph follicle involving the eyes. *American Journal of Ophthalmology*, **35**, 5, 74, 1952.

- MARCHAL G., DUHAMEL G., THOMAS, CAMUS J. P. — Nos résultats actuels du traitement des hémopathies malignes par l'A.C.T.H. et la cortisone. *Bulletin et Mém. Société Méd. Hôp. Paris*, n^{os} 29 et 30, 1237, 1951.
- MARCHAL G., DUHAMEL E. L., GERVAIS P., TOULOUSE J. — La place de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans le traitement des hémopathies. *Semaine des Hôp.*, 15, 898, 1954.
- MARTINI G. A., WENDEROTH H. — Zur klinik und Pathologie des follikulären Lymphoblastom. *Zeitschrift für Klinische Medizin*, 147, 235, 1950.
- Riesenfollikeln Lymphoblastoms mit klinischer Erstmanifestation durch Querschnittslähmung. *Aerztliche Wochenschrift*, 5, 15, 260, 1950.
- MAXWELL G. — 12 cas de lymphoblastomes chez l'enfant. *Archives of diseases in childhood, Londres*, 29, 155, 1954.
- MAYER J. S., THOMAS J. H. M. — Follicular lymphoblastoma and related form of lymphosarcoma. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 64, 315, 1939.
- MEYER O. O. — Hodgkin's disease and giant follicular lymphadenopathy. *J.A.M.A.*, 130, 1047, 1946.
- Follicular lymphoblastoma. *The Blood*, 3, 921, 1948.
- MINOT G. R., ISAACS R. — Lymphoblastoma : age, sex, prognosis and treatment. *American Journal of the Medical Science*, 157, 1926. — *Journal of the American Medical Association*, 91, 402, 1926.
- MOESCHLING S. — Phasenkontrastuntersuchungen in der Hämatologie. *Acta Haematologica*, 2, 399, 1949.
- MOSHCOWITZ E. — Biological studies of the Follicular Lymphoblastoma. *The Journal of the Mont-Sinai's Hospital*, 11, 298, 1945.
- MORALES M., DIAZ JIMENEZ C. — El linfoblastoma foliular. *Revista clinica espanole*, 2, 88, 1945.
- MOREHEAD R. P., WOODRUFF W. E. — Solitary giant follicular lymphoma of the vermiform appendix. *Archives of Pathology*, 40, 51, 1945.
- MORIN G. — Syndrome ressemblant à la maladie de Brill-Symmers. *Journal de l'Hôtel-Dieu de Montréal*, 8, 337, 1939.
- MORRISON M., SAMWICK A. H., RUBINSTEIN J., LOEWE L. — Spleen and lymph nodes aspiration in hematological diagnosis. *Jewish Hospital of Brooklyn, New-York*.
- MOSINGER. — *In Pathologie médicale*, VII. — Masson et Cie, 1946, p. 548.
- MOTULSKY A. G., WEINBERG S. L., SAPHIR O., ROSENBERG F. — Signification of the giant follicular lymphadenopathy in the rheumatic arthritis. *Annals of the rheumatic disease*, 10, 486, 1951.
- MULLER J. H. — Un cas de lymphoblastome giganto-folliculaire. *Gynecologia*, 6, 128, 1949.
- On a case of Brill-Symmers's disease of pelvic lymph nodes at first expected to be an ovarian tumor. *Radiol. clinica*, Basel, 22, 4, 310, 1953.
- MURRAY J. F., AGRANAT A. — Giant Follicular lymphoblastoma. *South Afric. Jour. of Cl. Sc.*, 4, 2, 90, 1953.

- MURRAY J. F., STORR N. V. — Giant follicular lymphoblastoma report of a case. *Clin. Proceedings*, **3**, 5, 1944.
- NATHAN, ROSENTHAL. — Les lymphomes et les leucémies. *Bulletin of the New-York Academy of Medicine* N.Y., **30**, 583, 1954.
- NETTLESHIP A. — Malignant lymphoma. *Alexander Blain Hospital Bulletin*, **5**, 101, 1946.
- NICHOL J. E. — A case of Brill's disease. *Canadian M.A.J.*, **43**, 151, 1940.
- NOËL Jean. — Contribution à l'étude de la maladie de Brill-Symmers. *Thèse Lyon*, 1954.
- NOVAK J. F. J. — Giant follicular hypertrophy of nasopharynx, report of the case. *Annals of Otology, Rhino'logy and Laryngology*, **49**, 526, 1940.
- NOVER A., GOEBEL A. — Brill-Symmers's disease bilateral exophthalmos as indication. *Klin. Monat. Augenh.*, **124**, 29, 1954.
- ORSOS. — Splenofolliculoma malignum. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie*, **49**, 150, 1930.
- PANTRIDGE J. F. — Giant follicular lymphoblastoma (Brill-Symmers's disease). *Ulster Medical Journal*, **16**, 46, 1947.
- PAUTRIER L. M., WORINGER F. — Contribution à l'étude de l'histo-physiologie cutanée, à propos d'un aspect histopathologique nouveau du ganglion lymphatique : la réticulose lipo-mélanique accompagnant certaines dermatoses généralisées. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, **39**, 947, 1932.
- Note préliminaire sur un tableau histologique particulier de lésions ganglionnaires accompagnant des éruptions dermatologiques généralisées prurigineuses, de types cliniques différents. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, **8**, 257, 1937.
- PEARSON O. H., ELIEL L. P., RAWSON R. W., DOBRINER K., RHOADS C. P. — A.C.T.H. and Cortisone induced regression of lymphoid tumors in man. *The Cancer*, **2**, 943, 1949.
- PEARSON O. H., ELIEL L. P. — Emploi de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans les lymphomes et les leucémies. *Journal Of. Amer. Med. Assoc.*, **144**, 1349, 1950.
- PEELE H. C., KIMATA H., ALLAN K., HALLARON J. — Giant lymph follicle hyperplasia of the naso-pharynx. *Archives of Oto-rhino-laryngology*, **35**, 572, 1942.
- PENTINELLI F. — Über kronische Proteinvergiftung und die durch sie bewirkten Veränderungen der Organe (Experimentelle Untersuchungen für pathologische Anatomie). *Virchows Archiv*, **275**, 113, 1930.
- PERERA C. A. — Lymphosarcoma of lacrymal gland, case with giant lymph follicle hyperplasia. *Archives of Ophtalmology*, **28**, 522, 1942.
- PETERFI S. — Maladie de Brill-Symmers. *Orvosi Hetilap*, **93**, 23, 675, 1952.
- Relation du lymphome giganto-folliculaire avec la granulomatosé et les leucémies. *Orvosi Hetilap*, **93**, 23, 676, 1952.
- PFISTER. — Über die primären geschwulste der Milz mit besonderer Berücksichtigung eines Falles von diffuser und knotiger Hyperplasie des Milz Inaug Diss Würzburg, 1901.

- POWELL G. — Giant follicular lymphadenopathy. *Canadian M.A.J.*, **42**, 372, 1940.
- PUENTE-DUARY N., LOPEZ, FERNANDEZ F., FUSTE R. — Hiperplasia follicular gigante e enfermedad de Brill-Symmers. *Archives Cubanos de Cancerologia*, **2**, 104, 1943.
- QUEROL-ROTES et RINS LISCAR. — Un cas de maladie de Chauffard-Still chez un adulte avec lésions histologiques ganglionnaires rappelant le lymphome giganto-folliculaire. *Medicina Clinica*, **10**, 167, 1948.
- RANDERATH E., ULBRICHT H. — Lipomelanotic reticulosis, diagnostic différentiel avec la maladie de Brill-Symmers. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*, **63**, 1, 60, 1952.
- RAVINA A., PESTEL M., THIELEN R. — Action de l'Actinomycine C. (Sanamycin) sur une forme splénique pure de maladie de Brill-Symmers. *Société Médicale Hôpitaux Paris*, Séance du 2 Juillet 1954.
- RHIEGEL R., KRÜCKMEYER K. — Injury to the hematopoietic system after treatment with T.E.M. in a case of Brill-Symmers's disease. *Deut. Medi. Jour.*, **5**, 7, 207, 1954.
- RHODES. — Nitrogen mustard in neoplastic disease. *Journal of American Medical Association*, **131**, 8, 1946.
- RINNE H. J. — Traitement de la maladie de Brill-Symmers par l'auroéomycine : échec. *Duodecim*, **66**, 9, 698, 1950.
- RITAMA V. — Symmers's disease. *Annales de Médecine interne de Fenniae*, **40**, 161, 1951.
- RIZZI I. — Etude critique du lymphoblastome giganto-folliculaire. *Revista per l'Anatomia patologica e oncologica*, **4**, 93, 1951.
- ROBB, SMITH A.T.H. — Reticulosis, and reticulosarcoma, a histological classification. *Journal of Pathology and Bacteriology*, **47**, 457, 1938.
- The reticular tissue and the skin. *The British Journal of Dermatology and Syphilis*, **56**, 151, 1944.
- Recent advances in clinical pathology. — Churchill, London.
- ROSENBERG A., BLUEFARB S. M. — Réactions cutanées dans les lymphoblastomes. *Archives of Dermatology and Syphylogy*. Chicago, **69**, 2, 133, 1954.
- ROSENTHAL N., HARRIS W., KEAN A. — Clinical and radiotherapeutic considerations of follicular lymphoblastome. *American Journal of Roentgentherapy and Radiumtherapy*, **29**, 95, 1933.
- ROSENTHAL N., DRESKIN O. H., VARAL I. R., ZAG P. G. — Signification of the hematogone in blood, in bone marrow, in lymph nodes, in giant follicular lymphoblastoma. *Acta Haematologica*, **8**, 6, 368, 1952.
- ROSS JOAN. — The pathology of the reticular tissue illustrated by two cases of reticulosis with splenomegaly and a case of lymphadenoma. *Journal of Pathology and Bacteriology*, **37**, 311, 1933.
- ROSSIER P. H., SPUHLER O. — Beitrage zum grossfollikulären Lymphoblastom. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, **78**, 1246, 1948.

- RUBENFELD S. — The radiation treatment of giant follicular lymphadenopathy and its polymorphous cellsarcoma-derivative. *American Journal of Roentgenotherapy and Radiumtherapy*, **44**, 875, 1940.
- Lymph nodes and spleen in Brill-Symmers's disease. *Journal of Amer. Medic. Assoc.*, **137**, 849 et 1475, 1948.
- RUGGERI E. — Una singolare neoformazione linfatica dell'appendice. *Archivio italiano di Chirurgia*, **54**, 419, 1938.
- RUSSEL H. — Pathologie de la maladie de Brill-Symmers. *Edinburg medical Journal*, **58**, 4, 1951.
- RUETNER J. R. — Grossfollikuläre Lymphoblastom mit Ausgang in reticulosarkom. *Schweizerische Zeitschrift für Pathologie und Bakteriologie*, **13**, 1, 1950.
- RUETNER J. R., VON ALBERTINI A. — Das grossfollikuläre Lymphoblastom. *Schweizerische Zeitschrift für Pathologie und Bakteriologie*, **10**, 109, 1947.
- SALM R. — Lymphoblastoma folliculare. Diss. Amsterdam, 1939.
- Two cases of follicular lymphoblastoma. *Edinburg Medical Journal*, **47**, 486, 1940.
- SAXEN E. — On giant follicular lymphadenopathy. *Acta Pathologica and Microbiologica Scandinavia*, **26**, 840, 1949.
- SARRUT Suzie. — Contribution à l'étude du lymphome giganto-folliculaire (Maladie de Brill-Symmers). *Thèse Paris*, 1954.
- SCOTT R. B., ROBB, SMITH A. T. H. — *St. Bartholomew's Hospital*, **39**, 143, 1936.
- SCOTTI DOUGLAS R. — *Archivio italiano di chirurgia*, **10**, 381, 1941.
- SELYE H. — Textbook of endocrinology. Montréal, 1947.
- SHERWIN B., SPIRIS M. — Follicular lymphoblastoma. *Annals of Surgery*, **111**, 439, 1940.
- SKORPIL F. — Über das benigne lymphom der Ohrspeicheldrüse. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*, **56**, 514, 1942.
- SLAVICH E. — *Acta Medica Patavina*, **5**, 187, 1944.
- STAHEL R. — Über grossfollikulären Lymphoblastom. *Helvetica medica acta*, **15**, 448, 1948.
- STEVENIN H., BERGERET G., ALBOT, LELOURDY. — Réticulosarcome de la rate. *Presse médicale*, **43**, 382, 1935.
- STICH M. H., RUDINSTEIN J., FRIEDMAN A. D., MORRISON M. — *Journal of Pediatrics St-Louis*, **42**, 235, 1953.
- STICKNEY, HECK, WATKINS. — La cortisone et l'A.C.T.H. dans le traitement des leucémies et des lymphoblastomes. *Procc. Staff. Mett. Mayo Clinic*, **25**, 488, 1950.
- STUART C. — Lymphatic follicular hyperplasia in periphery of stomachs with round ulcer. *Archivio italiano delle malattie dell'apparato digerente*, **14**, 37, 1948.
- SUGARBACKER, CRAVER. — Lymphosarcoma. *Journal of Amer. Medical Assoc.*, **115**, 17 et 112, 1940.

- SYMMERS D. — Follicular lymphadenopathy with splenomegaly. *Archives of Pathology*, **3**, 816, 1927.
- Giant follicular lymphadenopathy with or without splenomegaly, its transformation in polymorphouscellsarcoma of lymphfollicle and its association with Hodgkin's disease, lymphatic leucæmia and apparently unique disease of lymph nodes and spleen, disease entity beleved heterofore undescribed. *Archives of Pathology*, **25**, 603, 1938.
 - Clinical significance of the pathologic changes in giant follicular lymphadenopathy. *Archives of Pathology*, **34**, 385, 1942.
 - Clinical significance of the deeper anatomic changes in lymphoid diseases. *Archives of Internal Medicine*, **74**, 163, 1944.
 - The radiation treatment of giant follicular lymphadenopathy. *Journal of Amer. Med. Assoc.*, **130**, 700, 1946.
 - Lymphoid diseases. *Archives of Pathology*, **45**, 73, 1948.
- TASSINARI G. — Iperplasia gigante dei follicoli linfatici. *Giornale di Clinica Medica*, **27**, 667, 1946.
- TEDESCHI C. G., CARNICELLI T. J. — Manifold manifestations of reticulo-endothelial disease, report of a case of Hodgkin's disease, acute hemolytic anemia and giant follicular lymphadenopathy. *Archives of Pathology*, **45**, 171, 1946.
- TERPLAN K. — Über eine eigenartige granulomahnliche systemerkrankung. *Verhandlungen der deutschen Pathologische Gesellschaft*, **24**, 65, 1929.
- TISCHENDORF W., HECKNER F. — Cytologic and clinical aspect of lymphadenopathy with giant follicle. *Neue Welt. Med.*, **1**, 1013, 1950.
- TONELLI L. — Une forme inhabituelle de splénomégalie : définition anatomo-clinique et interprétation de la splénomégalie gigante-folliculaire. *Policlinico Sezione Chirurgia*, **58**, 1, 1951.
- TORI G. — Considerazioni sulla malattia di Brill-Symmers. *Radio. Radiol. e Fis. Med.*, Bologne, **6**, 387, 1953.
- TORNQUIST R. — Ophtalmological symptoms of the Brill-Symmers's disease. *Archives of Ophtalmology*, **44**, 842, 1950.
- TOURAINÉ A. — Maladie de Brill-Symmers. *Société Française de Dermatologie*, 1946.
- UHLMANN E. M. — The significance of giant follicular lymphoblastoma. *Radio'ogy* (Syracuse), **50**, 147, 1948.
- VAN HERKE. — Tonsila andoenig zonder diagnose (Ziekte Van Brill ?) *N.T.V.G.*, **82**, 4284, 1938.
- VELPE F., ZANINI L. — *Acta Medica Patavina*, **9**, 131, 1948.
- VERLOOP C. M. — Hypersplénisme et maladie de Brill. (Réticulose folliculaire maligne). 3^e Congrès Européen d'Hématologie de Rome, 1951.
- VETTE J. P. — Maladie de Brill. *Thèse La Haye*, 1950.
- VIDEBACK A. — Lymphome malin avec différenciation. *Acta Haematologica*, **2**, 200, 1949.
- VOLPE F., ZANINI L. — *Acta Med. Path.*, **9**, 131, 1948.
- WALSH J. R., PRATT P. T., GRAHAM W. E., ZIMMERMAN H. J. — Traitement de la leucémie et des lymphomatoses avec le triéthylène. *Acta Haematologica*, Bâle, **11**, 372, 1954.

- WASSENBERGER K. — Traitement des lymphosarcomes par le radium. *Strahlentherapie*, **91**, 120, 1953.
- WELLS P. — Giant follicular lymphoma. *United States Army Forces Med. Jour.*, **5**, 725, 1954.
- WERNER K. — Un cas de lymphoblastome giganto-folliculaire évoluant en réticulo-sarcome. *Strahlentherapie*, **89**, 2, 217, 1953.
- WHITE A., DOUGHERTY T. E. — Influence of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid tissue structure in relation to serum proteins. *Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine*, **53**, 132, 1943 ; **56**, 26, 1944.
- WILHELM A., DELVAL C. — Tumeurs inflammatoires de l'appendice. *Bull. et Mém. de la Soc. d'Anatomie de Paris*, **85**, 77, 1910.
- WINTROBE M., CARTWRIGHT G. E., FESSAS, HAUT A., ALTMAN S. J. — La chimiothérapie des leucémies, de la Maladie de Hodgkin et des états voisins. *Annals of Internal Medicine*, Lancaster, **41**, 447, 1954.
- ZURHELLE E. — Lésions ganglionnaires de la syphilis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **47**, 1122, 1921.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. — <i>Observation</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Historique</i>	19
CHAPITRE III. — <i>Etiologie</i>	25
CHAPITRE IV. — <i>Anatomie pathologique</i>	35
CHAPITRE V. — <i>Etude clinique</i>	45
CHAPITRE VI. — <i>Formes cliniques</i>	55
CHAPITRE VII. — <i>Evolution</i>	65
CHAPITRE VIII. — <i>Diagnostic et nosologie</i>	71
CHAPITRE IX. — <i>Traitement</i>	89
CONCLUSIONS	101
BIBLIOGRAPHIE	103

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX — J. PATISSIER.
